

# **Univerzita Karlova**

## **Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



**Vít Zmátlo**

**Neurobiologie a toxicita nových syntetických látek z řad halucinogenů**

Neurobiology and toxicity of new psychoactive substances from hallucinogens class

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: Mgr. Nikola Leca

Praha, 2019

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci sepsal samostatně pod vedením školitelky Mgr. Nikoly Lecy, a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 9. ledna 2019

---

### **Poděkování**

Rád bych vyjádřil díky své školitelce Mgr. Nikole Lece za pochopení, a rodině za trpělivost.

**Abstrakt:**

Zaměřením této práce jsou nové syntetické látky z řad halucinogenů. První část rozvádí halucinogeny jako fenomén a popisuje jejich obecné mechanismy. Důraz je kladen na roli serotonergního systému se zaměřením na 5-HT<sub>2A</sub> receptor jako zprostředkovatele halucinogenní aktivity. V další části je přiblížena problematika nových syntetických drog (NSD), následovaná rozpracováním dvou hlavních tříd halucinogenů - tryptaminů a fenyletylaminů, se zaměřením na jejich syntetické deriváty. Je popsána jejich forma výskytu, vztah mezi chemickou strukturou a biologickou aktivitou, a současné poznatky o neurobiologii a toxicitě těchto látek.

**Klíčová slova:** Nové syntetické látky, halucinogeny, serotonergní systém, neurobiologie, toxicita

**Abstract:**

Main focus of this thesis are the novel synthetic psychoactive substances from hallucinogens class. The first part expands the phenomenon of hallucinogens and describes its general mechanisms. Serotonergic system is emphasised with focus on 5-HT<sub>2A</sub> receptor as a main moderator of hallucinogenic activity. Next part enlightens the issue of new psychoactive substances and elaborates on two main classes of hallucinogens – tryptamines and phenylethylamines, with emphasis on their synthetic derivatives. There is described the form of occurrence, relationship between chemical structure and biological activity, and current knowledge of neurobiology toxicity of those substances.

**Key words:** New psychoactive substances, hallucinogens, serotonergic system, neurobiology, toxicity

## SEZNAM ZKRATEK

2C-C - 2-(4-chloro-2,5-dimetoxyfenyl)etanamin  
2C-B-FLY - 8-bromo-2,3,6,7-benzo-dihydro-difuran-etylamin  
25B-NBOMe - 2-(4-bromo-2,5-dimetoxyfenyl)-N-[(2-metoxyfenyl)metyl]etanamin  
25C-NBOMe - 2-(4-chloro-2,5-dimetoxyfenyl)-N-[(2-metoxyfenyl)metyl]etanamin  
25I-NBOMe - 2-(4-iodo-2,5-dimetoxyfenyl)-N-[(2-metoxyfenyl)metyl]etanamin  
4-OH-DiPT - 4-hydroxy-N,N-diisopropyltryptamin  
4-OH-DMT - 4-hydroxy-N,N-dimethyltryptamin  
4-OH-MET - 4-hydroxy-N-methyl-N-ethyltryptamin  
5-APB - 5-(2aminopropyl)benzofuran  
5-HT - 5-hydroxytryptamin, serotonin  
5-MeO-DiPT - 5-metoxy-diisopropyltryptamin  
5-MeO-AMT - 5-metoxy-alfa-methyltryptamin  
5-MeO-DALT - N,N-diallyl-5-metoxytryptamin  
5-MeO-DiPT - 5-methoxy-diisopropyltryptamin  
5-MeO-DMT - 5-methoxy-N,N-dimetyltryptamin  
5-MeO-MiPT - 5-metoxy-N-metyl-N-isopropyltryptamin  
5-MeO-NET - 5-metoxy-N-etyltryptamin  
5-MeO-NMT - 5-metoxy-N-metyltryptamin  
6-APB - 6-(2-aminopropyl)benzofuran  
AET - alfa-etyltryptamin  
AED - rozpuštění ega (Anxious Ego Dessolution)  
AMT - alfa-metyltryptamin  
ASC - změněné stavy vědomí (Altered States of Consciousness)  
BOMe - N-metoxybenzyl skupina  
Bromo-DragonFly - 8-bromo-4-(2-aminopropyl)benzodifuran  
BZP - benzylpiperazin  
cAMP - cyklický adenosinmonofosfát  
CNS - centrální nervová soustava  
DAG - 1,2-diacylglycerol  
DAT - dopaminový transportér  
DET - N,N-dietyltryptamin  
DiPT - N,N-diisopropyltryptamin

DMT - N,N-dimethyltryptamine

DOB - 4-bromo-2,5-dimetoxymfetamin

DOM - 2,5-dimetoxi-4-metylmfetamin

DOI - 4-iodo-2,5-dimetoxymfetamin

ERK - extracelulární signálem regulované kinázy (Extracellular signal-Regulated kinase)

HPPD - Perzistentní porucha vnímání po halucinogenu (Hallucinogen Persisting Perception Disorder)

HTR - škubavé pohyby hlavy (Head Twitch Response)

IP<sub>3</sub> - inositoltrifosfát

IMAO - inhibitor monoaminooxidázy

LSD - N,N-diethylamid kyseliny lysergové

MAO - monoaminooxidáza

NET - noradrenalinový transportér

NET - N-etyltryptamin

NSD - Nové syntetické drogy

OB - oceánská bezbřehost (Oceanic Boundlessness)

PET - pozitronová emisní tomografie

PIP<sub>2</sub> - fosfatidylinositol bifosfát

PLC - fosfolipáza C

SERT - serotoninový transportér

VR - vizuální restrukturalizace (Visionary Restructuralization)

WDS - rotační pohyby trupu (Wet Dog Shakes)

# Obsah

1	Úvod.....	6
2	Halucinogeny .....	7
2.1	Klasifikace halucinogenů .....	8
2.1.1	Tryptaminy.....	9
2.1.2	Fenyletylaminy .....	9
2.2	Fyziologie halucinogenů.....	10
2.2.1	Serotonergní systém.....	11
2.2.1.1	Serotonin.....	11
2.2.1.2	Struktura 5-HT receptoru .....	11
2.2.1.3	Význam 5-HT <sub>2A</sub> receptoru .....	12
2.2.1.4	Výskyt 5-HT <sub>2A</sub> receptoru .....	12
2.2.2	Mechanismus působení .....	13
2.2.3	Animální modely .....	13
2.2.4	Obecná úskalí halucinogenů .....	14
2.2.4.1	HPPD .....	15
2.2.5	Tolerance .....	15
3	Nové syntetické drogy .....	16
3.1	Syntetické halucinogeny .....	17
4	Syntetické tryptaminy .....	19
4.1	Struktura a aktivita tryptaminů .....	20
4.2	Neurobiologie tryptaminů.....	21
4.3	Toxicita tryptaminů .....	22
5	Syntetické Fenyletylaminy.....	24
5.1	Struktura a aktivita fenyletylaminů .....	26
5.2	Neurobiologie fenyletylaminů.....	27
5.3	Toxicita Fenyletylaminů.....	28
6	Závěr .....	30
7	Seznam Literatury .....	31
7.1	Internetové zdroje .....	39

# 1 Úvod

Halucinogeny jsou skupinou psychoaktivních látek s pozoruhodným vlivem na lidskou mysl. Lidskou kulturou provází po tisíciletí (El-Seedi et al. 2005), a až do nedávné minulosti byly známy jen v několika přírodních formách. Zlom nastal v roce 1943, kdy Albert Hofmann vytvořil LSD, nový a neobvykle silný halucinogen (Albert Hofmann 1979). LSD zanechalo ve společnosti hluboký otisk, který nastartoval akademický výzkum halucinogenů a vrcholil v 60. letech érou hippie. Byly objasněny základní principy působení halucinogenů a nastíněn potenciál jejich využití v terapii. Následně však začaly přicházet legislativní restrikce, výzkum halucinogenů byl potlačen, a známé halucinogeny byly postaveny mimo zákon, do nejlépejší kategorie zneužívaných látek bez terapeutického využití. Postupem času se rozvíjel fenomén nových syntetických drog (NSD), psychoaktivních analogů již známých substancí, které nespádaly pod zákazy legislativy. Do společnosti se tak dostalo velké množství nových syntetických látek, o jejichž působení a dopadu bylo minimum informací. V kontrastu byly omezené vědomosti o psychoaktivních látkách způsobené potlačením výzkumu, který se pomalu začal obnovovat až v 90. letech (Hermle et al. 1992). NSD otevřely velký prostor pro poznání, který by bylo minimálně s ohledem na očividné nebezpečí některých z nich záhodno zaplnit. Tato práce se zabývá poznatky o neurobiologii a toxicitě nových syntetických látek z řad halucinogenů.

## 2 Halucinogeny

Jako halucinogeny označujeme látky, které vyvolávají změny celkové percepce, prožitku a zejména pak vizuálního vnímání. Dříve byl rozšířený také název psychotomimetika, který odkazoval na údajnou podobnost prožitku intoxikace s psychózou. Dnes se často využívá označení psychedelika, výraz navržený Osmondem, spojující řecké *psyché* (mysl, duše) a *delos* (manifest), vyjadřující jejich schopnost projevovat skryté aspekty mysli a působit na ně (D. E. Nichols 2016; Osmond 1957).

K přiblížení a popisu změněných stavů vědomí, angl. Altered States of Consciousness (ASCs), může posloužit dotazník změněných stavů vědomí, angl. Altered States of Consciousness Questionnaire, vyvinutý A. Dittrichem (Dittrich 1998). Tyto nástroje jsou schopné posuzovat vyvolané zážitky nehledě na jejich zdroj, a používají se i pro charakteristiku stavů navozených halucinogeny. ASCs mají tři základní složky: Oceánská bezbřehost (OB), rozpuštění ega (AED) a vizuální restrukturalizace (VR). Pro halucinogeny jsou charakteristické změny ve VR, které zahrnují vizuální halucinace a percepční iluze. Projevují se změny ve vnímání barev, synestézie (sdružení vjemů, např. vidění zvuků) a vizuálními halucinacemi. Tyto změny jsou vědomé a uživatel si bývá vědom reality, proto také bývají označovány jako pseudohalucinace, pojem halucinogeny tak může být zavádějící. Stavy komplexních halucinací a naprostého odtržení od reality vyvolávají deliriogeny či disociační drogy. Tyto stavy jsou srovnávány se sněním REM fáze spánku, kdy snící nemá nad stavem kontrolu a není si vědom reality (Sanz et al. 2018). Zážitky po užití halucinogenů jsou pak srovnávány se stavy lucidního snění (Sanz et al. 2018). OB vystihuje příjemné stavy depersonalizace, derealizace, a změny vnímání toku času. AED vyjadřuje negativní a úzkostné efekty odcizení, ztrátu kontroly, a poruchy toku myšlenek. Vysoké dávky mohou vést k velmi silným až mystickým zážitkům, jako je jednota s vesmírem, nebo rozpuštění ega (Nour et al. 2016).

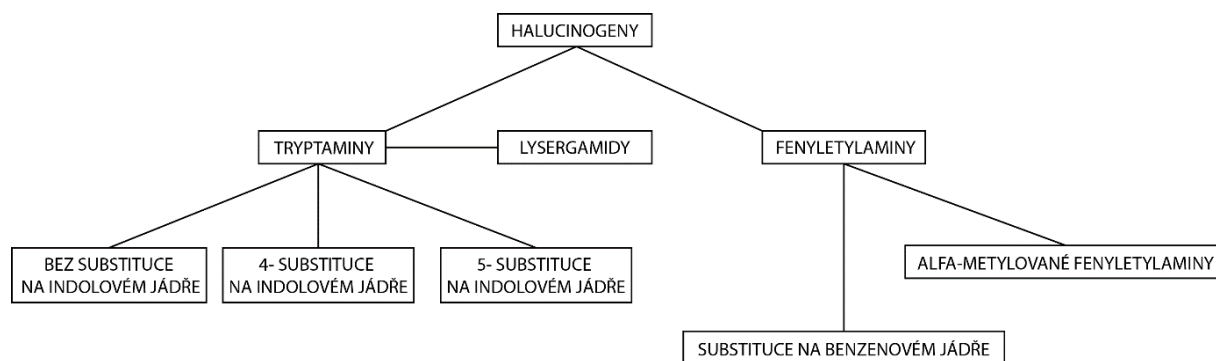
Působení halucinogenů doprovází variabilita účinku, ovlivněná vnějšími (tzv. setting) a vnitřními (tzv. set) podmínkami. Ve správném setu a settingu mohou halucinogeny prohlubovat empatii, dopomáhat kreativnímu myšlení, nebo vybízet k introspekci. Za nevhodných podmínek pak mohou vést ke zmatení, panice, nebo paranoie. Důležitost vhodných podmínek dokládá studie vedená Griffithsem (2006), kdy byl za kontrolovaných podmínek podáván psilocybin v koncentraci 30 mg/70 kg spirituálně založeným jedincům. Výsledkem byl mystický zážitek u 22 z 36 účastníků, který následně 67 % z nich hodnotilo jako jeden z nejvlivnějších zážitků života. Z dalšího pozorování vyplynulo také spojení zážitku s pozitivními změnami v náladě a chování, které přetrvávali i při kontrole po 14ti měsících od původního experimentu



(Griffiths et al. 2011). Dle analýzy 8mi proběhlých studií s psilocybinem v letech 1999-2008 hodnotilo retrospektivně svůj zážitek jako velmi obohacující nad 60% účastníků (Studerus et al. 2011). Byli mezi nimi i tací, kteří akutní zážitek prožívali úzkostlivě, ale výslednou zkušenost hodnotili pozitivně. Podíl na takovém výsledku je připisován podpůrnému přístupu dohlízejících pracovníků, a následnému zpracování prožitku pomocí terapie (Studerus et al. 2011). Pozorované subjektivní změny po zážitcích obecně zahrnovali lepší chápání sebe sama, více tolerance vůči okolí, méně egocentrismu, silnější vztah k přírodě, a rozvoj estetického citění (Studerus et al. 2011). Jako významné faktory přispívající negativnímu prožitku určila analýza dat z 23 klinických studií s halucinogeny následující: emoční nestabilitu, nízký věk, a experimentální prostředí zahrnující PET (pozitronovou emisní tomografii) (Studerus et al. 2012). Z anonymního dotazování vzorku 1993 lidí ohledně jejich nejtěžších zážitků (bad tripů) po konzumaci psychoaktivních hub vyplynulo, že jen 2,1% dotazovaných zažilo bad trip v podmínkách srovnatelných s klinickými (fyzický a psychický komfort, přítomnost střízlivého a znalého doprovodu, podporující prostředí), většina komplikovaných zážitků se odehrává v nekontrolovaných podmínkách (Carbonaro et al. 2016). Zvýšené riziko představují možné přetrvávající psychotické stavy u predisponovaných osob s historií mentálních poruch v rodině (Johnson, Richards, a Griffiths 2008).

## 2.1 Klasifikace halucinogenů

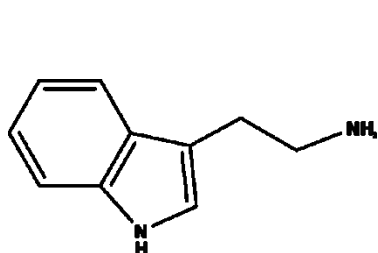
Z hlediska chemické struktury se halucinogeny dělí na dvě základní skupiny. Jednou jsou deriváty tryptaminu, ty zahrnují látky jako DMT nebo psilocybin. Druhou jsou deriváty fenyletylaminu, kam patří např. meskalin. Lysergamidy, skupina obsahující deriváty kyseliny lysergové jako LSD, mají ve své molekule charakteristické struktury traptaminů i fenyletlyaminů, ale bývají řazeny pod indolalkylaminy, kam spadají i tryptaminy. Obr. 1. poskytuje pro lepší orientaci schéma podskupin rozebíraných v této práci.



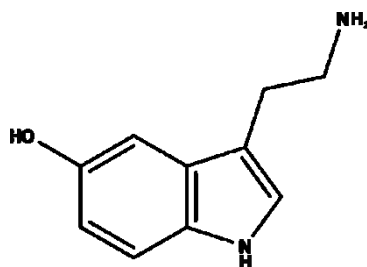
**Obr. 1. Rozdělení podskupin halucinogenů**

### 2.1.1 Tryptaminy

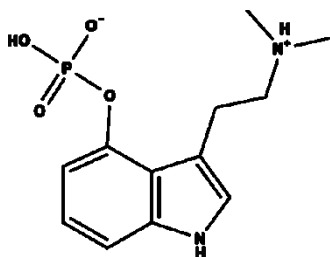
Psychoaktivní tryptaminy jsou široká třída halucinogenů, vycházejí z molekuly tryptaminu (Obr.2), a strukturně jsou velmi podobné neurotransmiteru serotoninu (Obr. 3.), jehož receptory také využívají (Rickli et al. 2016). Klasickým psychoaktivním tryptaminem je psilocybin (4-fosforyloxy-N,N-dimethyltryptamin) (Obr. 4.) a jeho aktivní metabolit psilocin (4-hydroxy-N,N-dimethyltryptamin). Tyto látky byly poprvé izolovány roku 1957, a následující rok i syntetizovány A. Hofmannem (A. Hofmann et al. 1959). Přírodním zdrojem jsou houby rodu *psilocybe*, které jsou rozšířeny a tradičně využívány po celém světě tisíce let. Nejstarší dochované zobrazení užívání psychoaktivních hub je datováno 3500 let př. n. l. (Matsushima et al. 2009). Dalším známým zástupcem je DMT (N,N-dimethyltryptamin). Psychoaktivní látka tradičně se vyskytující jako součást šamanského halucinogenního nápoje ayahuasca. Přírodním zdrojem je několik druhů rostlin, např. *psychotria viridis* nebo *mimosa hostilis*, v malé míře se běžně vyskytuje i v mozku savců (Christian et al. 1977). Syntetizován byl poprvé roku 1931, jeho psychoaktivita byla následně vědecky prokázána v padesátých letech (Manske 1931; Szára 1956).



Obr. 2: Strukturní vzorec tryptaminu



Obr. 3. Strukturní vzorec serotoninu  
(5-Hydroxytryptamin)

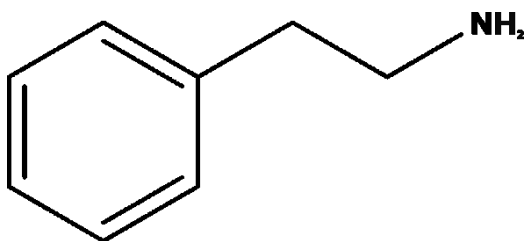


Obr. 4. Strukturní vzorec psilocybinu

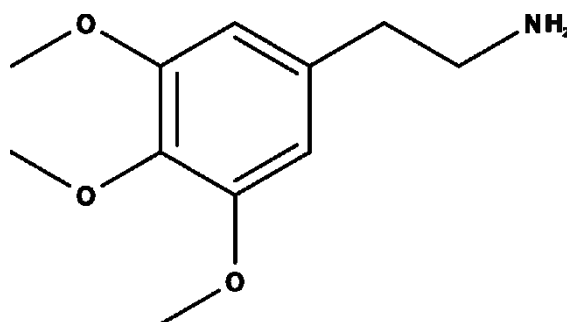
### 2.1.2 Fenyletylaminy

Fenyletylamin (Obr.5.) se přirozeně vyskytuje mezi živočichy i rostlinami. Je to endogenní látka mozku, kde působí jako neuromodulátor a neurotransmitter, a mezi jeho deriváty patří mnoho bioaktivních sloučenin, ať již tělu vlastních, nebo syntetizovaných, např.

neurotransmitter dopamin, hormon adrenalin, syntetický stimulant amfetamin, nebo v přírodě se vyskytující stimulant kationin. Klasickým zástupcem psychoaktivních fenyletylaminů je meskalin (3,4,5-trimetoxyfenyletylamin) (Obr.6.), halucinogen rituálně využíván původními obyvateli Ameriky po tisíce let (El-Seedi et al. 2005). Přirozeně se vyskytuje v kaktusech *lophophora williamsii* a několika dalších druzích. V odborné literatuře jsou nejstarší zmínky o užívání psychedelik a samotném experimentování s nimi právě o meskalinu (Mitchell 1896).



Obr. 5. Strukturní vzorec fenyletylaminu



Obr. 6. Strukturní vzorec meskalinu

## 2.2 Fyziologie halucinogenů

Halucinogeny působí několika způsoby na úrovni synapsí a mozkových receptorů. Mohou napodobovat vliv neurotransmiterů, a působit jako úplní, nebo částeční agonisté samotných receptorů, s variabilní mírou selektivity (Rickli, Luethi, et al. 2015; Rickli et al. 2016). Jiným způsobem je ovlivnění monoaminových transportérů, jejichž aktivitu inhibují, nebo fungují jako jejich substráty a zvyšují vyplavování neurotransmiterů do synapse (Rickli, Luethi, et al. 2015; Rickli et al. 2016). Dále mohou inhibovat aktivitu enzymů monoaminoxidázy (MAO) a zpomalovat tak odbourávání neurotransmiterů v synaptické štěrbině (Wagmann et al. 2017). Všechny tyto aktivity přispívají ke zvýšené aktivaci receptorů na postsynaptické membráně. Zásadní roli má z hlediska halucinogenů serotonergní systém (viz. Význam 5-HT<sub>2A</sub> receptoru).

## 2.2.1 Serotonergní systém

### 2.2.1.1 Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) je v lidském těle důležitým neurotransmiterem a hormonem. Plně charakterizován a izolován byl v roce 1948 (Rapport, Green, a Page 1948). V lidském těle se hojně nachází v trávicím traktu a krvi, mezi jeho účinky patří agregace krevních destiček a kontrakce hladkého svalstva. Se schopností vazokonstrikce souvisí samotný název, který byl zvolen spojením latinského *serum* (tekutá složka krve) a řeckého *tonic* (svírající) (Rapport, Green, a Page 1948). V rámci CNS se nachází jen zlomek celkového tělesného obsahu serotoninu. Z krevního řečiště se do mozku nedostane přes hematoencefalickou bariéru, to však neplatí pro jeho prekurzor, aminokyselinu tryptofan, ze které vzniká hydroxylací. V CNS má serotonin roli neurotransmiteru, kde se podílí na regulaci nálad, spánku, emocí i sexuálního chování (Young a Leyton 2002).

### 2.2.1.2 Struktura 5-HT receptoru

14 serotoninových receptorů se dělí do 7 skupin (D Hoyer et al. 1994). Strukturně sdílejí určitou podobnost s dopaminovými a  $\beta_2$ -adrenergními receptory, mají sedm transmembránových domén a intracelulární i extracelulární smyčky. Pro skupiny receptorů se používá značení 5-HT<sub>1</sub> až 5-HT<sub>7</sub>. V rámci halucinogenů se pozornost zaměřuje na skupinu 5-HT<sub>2</sub>, která je za jejich účinky z velké části zodpovědná (Sadzot et al. 1989; D. E. Nichols 2004). Do této skupiny spadají tři subtypy: 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> a 5-HT<sub>2C</sub>.

Serotoninové receptory jsou receptory spřažené s G proteiny, s jednou výjimkou 5-HT<sub>3</sub> receptorů, ligandem řízených iontových kanálů (Daniel Hoyer, Hannon, a Martin 2002). 5-HT<sub>1</sub> a 5-HT<sub>5</sub> receptory jsou spřažené s G<sub>ai</sub> proteiny, způsobují inhibici adenylátcyklázy, a tím snižují intracelulární koncentraci cAMP (Lin et al. 2002). Skupiny receptorů 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> a 5-HT<sub>7</sub> jsou spřažené s G<sub>as</sub> proteiny, ty naopak na aktivitu adenylátcyklázy působí pozitivně a zvyšují intracelulární koncentraci cAMP (Bockaert, Sebben, a Dumuis 1990). 5-HT<sub>2</sub> receptory jsou spřažené s G<sub>aq/11</sub> proteiny, aktivují fosfolipázu C (PLC), ta způsobuje hydrolýzu PIP<sub>2</sub> a vznik IP<sub>3</sub> a DAG, následně dochází ke zvýšení intracelulární koncentrace vápenatých kationtů a aktivaci proteinkinázy C (Roth et al. 1984).

### **2.2.1.3 Význam 5-HT<sub>2A</sub> receptoru**

Interakce se serotoninovými receptory je považována za hlavní mechanismus působení halucinogenů (D. E. Nichols 2016). K odhalení této souvislosti vedla strukturní podobnost LSD a serotoninu. V roce 1965 bylo prokázáno, že LSD vyvolává stejné kardiostimulační účinky jako serotonin, a dokonce je oproti serotoninu potentnější (Shaw a Wooley 1956). Poznání podobných účinků LSD a 5-hydroxytryptofanu (prekurzor serotoninu) v rámci CNS vedlo k teorii, že LSD působí přímo na serotoninové receptory, a tato interakce může být zodpovědná za jeho halucinogenní vlastnosti (Andén et al. 1968). Oblast působení zpřesnili Glennon, Young, a Rosecrans (1983) na skupinu 5-HT<sub>2</sub> receptorů. Ve své práci se zaměřili na interakci halucinogenů s 5-HT<sub>2</sub> receptory u potkanů, a prokázali, že předchozí podání 5-HT<sub>2</sub> antagonistů ketanserinu nebo pirenperonu blokuje projevy halucinogenního DOM, agonisty 5-HT<sub>2</sub> receptoru. K dalšímu zpřesnění vedly experimenty s psilocybinem. Na zdravých dobrovolnících byl pozorován vliv antagonisty 5-HT<sub>2A</sub> receptoru ketanserinu, antagonisty D<sub>2</sub> receptoru haloperidolu, a společného agonisty D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2</sub> receptorů risperidonu na následné podání psilocybinu. Předchozí podání haloperidolu působení posílilo, ketanserin i risperidon naopak působení psilocybinu blokovali, což poukázalo na zprostředkování halucinogenní odpovědi 5-HT<sub>2A</sub> receptorem (Vollenweider et al. 1998). Aktivita halucinogenů není soustředěna exkluzivně na 5-HT<sub>2A</sub> receptory, například LSD se váže i na zbylé serotoninové receptory (Titelcr, Lyon, a Glennon 1988), interakce s 5-HT<sub>2A</sub> receptory je však pro působení halucinogenů nezbytná (Halberstadt 2015). Rozdíly v působení jednotlivých halucinogenů mohou vycházet z rozdílnosti jejich vazebných profilů.

### **2.2.1.4 Výskyt 5-HT<sub>2A</sub> receptoru**

5-HT<sub>2A</sub> receptory se vyskytují na presynaptických i postsynaptických membránách (Jakab a Goldman-Rakic 1998). Nejhojněji jsou 5-HT<sub>2A</sub> receptory zastoupeny na pyramidových neuronech neokortexu, zejména ve vrstvách II, III, V a VI (Pazos, Probst, a Palacios 1987). Dále se vyskytují v amygdale, hypotalamu, hipokampu, nebo bazálních gangliích (Pazos, Probst, a Palacios 1987). 5-HT<sub>2A</sub> receptory se vyskytují neselektivně na všech pyramidových buňkách, rozdílné zastoupení ve vrstvách neokortexu je pak způsobeno jejich zvýšenou koncentrací na apikálních dendritech pyramidových neuronů, jejichž výskyt se v rámci vrstev liší (Jakab a Goldman-Rakic 1998). Mimo pyramidové neurony se 5-HT<sub>2A</sub> receptory vyskytují také na interneuronech větší a střední velikosti (Jakab a Goldman-Rakic 2000).

## 2.2.2 Mechanismus působení

I když je 5-HT<sub>2A</sub> receptor zásadní pro působení psychedelik, ne každý 5-HT<sub>2A</sub> agonista vyvolává halucinogenní účinky. Jev, kdy různé agonisté jednoho receptoru mohou aktivovat rozdílné signální dráhy, vysvětluje pojem anglicky zvaný „biased agonism“. Vychází z modelu ternárního komplexu, který zobrazuje receptor jako dynamickou strukturu měnící konformaci mezi aktivním a inaktivním stavem, ligandy pak mají rozdílné afinity k různým konformačním stavům, které po navázání stabilizují (De Lean, Stadel, a Lefkowitz 1980). Agonisté mají vyšší afinitu k aktivnímu stavu, antagonisté se váží k aktivnímu i inaktivnímu stavu. Koncept „biased agonism“ tento model rozšiřuje, a uvádí, že receptor může zaujímat větší počet aktivních konformačních stavů. Agonisté mají vyšší afinitu k určitému konformačnímu stavu, tento stav svým navázáním stabilizují a následně vzniká specifická signální odpověď pro daného agonistu (Kenakin 1995). Tento fenomén se v rámci halucinogenů a 5-HT<sub>2A</sub> receptoru projevuje například aktivací signální dráhy mobilizující fosfolipázu A<sub>2</sub> vedoucí ke zvýšení koncentrace arachidonové kyseliny (Berg et al. 1997; López-Giménez a González-Maeso 2017). Aktivace této signální dráhy je nezávislá na typické signální dráze využívající PLC a může být aktivována více způsoby, jedním je aktivace G<sub>i/o</sub> asociované G<sub>βγ</sub> podjednotky vedoucí k aktivaci ERK<sub>1/2</sub> kináz, druhým je aktivace G<sub>12/13</sub> asociované Rho GTPázy vedoucí k aktivaci p38 MAP kináz (Kurrasch-Orbaugh et al. 2003). Aktivace G<sub>i/o</sub> asociované G<sub>βγ</sub> podjednotky skrze 5-HT<sub>2A</sub> receptor je příkladem specifické signalizace halucinogenů, nehalucinogenní 5-HT<sub>2A</sub> agonisté tuto signální dráhu neaktivují (González-Maeso et al. 2007).

## 2.2.3 Animální modely

K detekci aktivity 5-HT<sub>2A</sub> receptoru se používají behaviorální testy hlodavců. Aktivace 5-HT<sub>2A</sub> receptoru se u myší a potkanů projevuje náhlými rotačními pohyby hlavy, tzv. head twitch response (HTR), a trupu, tzv. wet-dog shakes (WDS) (Corne a Pickering 1967; Bedard a Pycoc 1977). Funkční propojení HTR a 5-HT<sub>2A</sub> receptorů bylo prokázáno experimentem srovnávajícím vliv předchozího podání antagonistů monoaminových receptorů s následným výskytem HTR u myší. Antagonisté 5-HT<sub>2A</sub> receptoru snižovaly výskyt HTR i WDS vyvolávaného halucinogenním 5-HT<sub>2A</sub> agonistou DOI (Dursun a Handley 1996). Zároveň u myší postrádajících gen pro 5-HT<sub>2A</sub> receptor halucinogeny HTR nevyvolávají (Halberstadt et al. 2011), u myší postrádajících geny pro jiné 5-HT receptory, např. 5-HT<sub>2C</sub> receptor, je HTR

možné vyvolat (Canal et al. 2010). Nehalucinogenní agonisté 5-HT<sub>2A</sub> receptoru HTR také nevyvolávají, proto je tento jev vhodný k posouzení halucinogenních účinků (González-Maeso et al. 2007).

## 2.2.4 Obecná úskalí halucinogenů

Nehledě na legislativu a mediální vyobrazení patří klasické halucinogeny mezi bezpečnější psychoaktivní látky. Jejich užívání nevyvolává fyzickou závislost, dokonce ani dlouhodobé užívání nebývá doprovázeno negativním vlivem na duševní zdraví - dle studie z roku 2013, která na základě dotazníků z let 2001-2004 srovnávala výsledky více než 130 tis. respondentů, není spojitost mezi užíváním halucinogenů a zvýšenou mírou mentálních poruch (Krebs a Johansen 2013). Míra mentálních poruch byla v populačním vzorku celoživotních uživatelů psychedelik naopak nižší (Krebs a Johansen 2013). Internetový dotazník Global Drug Survey který za rok 2017 shromáždil data od 120 000 lidí ohledně užívání drog, vyhodnotil halucinogenní houby jako nejbezpečnější drogu vůbec z hlediska nutnosti vyhledat odbornou pomoc po požití (0.2% uživatelů vyhledávalo odbornou pomoc) (Global Drug Survey [online], 2018). Fatální případy způsobené samotným předávkováním se u klasických halucinogenů nevyskytují (Cohen 1967; D. E. Nichols 2016). Nebezpečí klasických halucinogenů tak nebývá v toxicitě samotných látek, ale v jejich vlivu na kognici a úsudek. Mohou nastat negativní psychické stavy, tzv. „bad trip“, charakteristické silnými úzkostmi, strachem, a paranoiou. Nebezpečné jsou zejména situace v nekontrolovaném prostředí, kde k fatálním případům dochází vlivem chování intoxikovaného, jako např. nechvalně známé případy výskoku z okna (Keeler a Reifler 1967; Honyiglo et al. 2018). Rizikovými faktory pro užívání jsou nevhodné podmínky (set i setting), a predispozice mentálních poruch (Johnson, Richards, a Griffiths 2008; Studerus et al. 2012; Carbonaro et al. 2016).

Fyziologické projevy intoxikace halucinogenů jsou spojeny s jejich vlivem na monoaminové systémy. Mezi nejčastější negativní projevy halucinogenů patří bolesti hlavy, jako jejich příčina po podání psilocinu bylo navrženo jeho působení na 5-HT<sub>2B</sub> receptor a následné uvolnění NO (oxidu dusného), který působí vazodilatačně a bolesti hlavy navozuje (Johnson, Richards, a Griffiths 2008). Časté jsou také změny v kardiovaskulárním systému, se kterým je 5-HT<sub>2A</sub> receptor úzce spjatý, ovlivňuje např. kontrakce cév, nebo agregaci trombocytů (Nagatomo et al. 2004). Na případné hypertermii (zvýšené tělesné teplotě) může mít podíl aktivace 5-HT<sub>2A</sub> receptorů sympatických neuronů, které způsobují vazokonstrikci podkožních cév, a snižují tak odvod tělesného tepla. Obdobný mechanismus byl popsán

v experimentu měřícím průtok krve hlodavců po podání MDMA (Ootsuka, Nalivaiko, a Blessing 2004).

#### 2.2.4.1 HPPD

Perzistující porucha vnímání po halucinogenu, angl. hallucinogen persisting perception disorder (HPPD), příp. lidově „flashbacky“, označuje jev opakovaného prožívání změněného vnímání v době po odeznění samotné intoxikace. Opakující se prožitky intoxikace poprvé popsali Sandison, Spencer a Witelaw (1954), přesněji byl tento jev charakterizován ve čtvrtém vydání *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* v roce 1994 (Bell 1994). Jsou zavedeny tři kritéria pro diagnostiku HPPD: 1. Znovuprožívání změn vnímání až po odeznění intoxikace (např. geometrické halucinace, pohyby na krajích zorného pole, barevné záblesky, halo efekty), 2. Vyvolané symptomy mají negativní vliv na fungování člověka, 3. Symptomy nejsou vyvolány zdravotním stavem (epilepsie, poškození mozku), nebo mentální poruchou (schizofrenie). Lev-Ran et al. (2017) dále rozdělují HPPD na dva typy, první odpovídá klasickým „flashbackům“, změny vnímání bývají krátké, subjekt si je uvědomuje, ale značně ho neomezují, a mohou být kontrolovatelné. Vyskytují se v rámci dnů až měsíců od intoxikace. Druhý typ je dlouhotrvající, symptomy není možné kontrolovat, odeznívají pomalu, a negativně ovlivňují běžné fungování člověka.

#### 2.2.5 Tolerance

Opakovaným užíváním halucinogenů v krátkých časových intervalech relativně rychle vzniká tachyfylaxe<sup>1</sup>, odpověď organismu se postupně snižuje, a pro stejný účinek je potřeba vyšších dávek. Je možné dosáhnout až stavu úplného vymizení odpovědi na danou látku. Příkladem je experiment každodenního podávání LSD s postupně se zvyšující dávkou - kompletní tolerance se objevila již po čtyřech dnech (Cholden, Kurland, a Savage 1955). Tolerance vzniká přílišnou aktivací 5-HT<sub>2A</sub> receptorů, které reagují snížením počtu vazebných míst pro ligandy, tzv. downregulací. Dochází k redukci hustoty funkčních receptorů na synapsi a poklesu odezvy. Paradoxně bylo u potkanů i přes snížení odezvy zaznamenáno zvýšení hladiny receptorových proteinů (Shi et al. 2008). V rámci experimentu byl potkanům denně podáván 5-HT<sub>2A</sub> agonista DOI, a po 4 a 7 dnech měřeny důsledky vytrvalé aktivace receptorů.

---

<sup>1</sup> rychlé vymizení účinku léku/drogy na organismus při jeho opakovaném podání v krátkých intervalech



Nastalo očekávané snížení populace funkčních receptorů na membráně, ale zároveň zvýšení hladiny receptorových proteinů. Tato skutečnost je vysvětlována rozpojením 5-HT<sub>2A</sub> receptorů s asociovanými G proteiny, kdy receptory zůstávají na membráně, ale dále nepřenášejí signál (Shi et al. 2008). Díky podobným mechanismům působení se u halucinogenů může projevovat také křížová tolerance (cross-tolerance), předchozí užití jednoho halucinogenu tak následně snižuje odezvu na jiné halucinogeny. U klasických halucinogenů je známa například mezi psilocybinem a LSD (Isbell et al. 1961), nebo meskalinem a LSD (Balstrieri a Fontanari 1959). Potvrzenou výjimkou je DMT, jehož opakované užívání k toleranci nevede, přesný důvod však není známý (Strassman 1995). Tolerance a cross-tolerance jsou faktory snižující potenciál frekventovaného zneužívání, a jsou v souladu s domněnkou, že klasické halucinogeny nejsou návykové (D. E. Nichols 2004).

### 3 Nové syntetické drogy

Nové syntetické drogy (NSD) jsou definovány Evropskou unií jako omamné či psychotropní látky, které nepodléhají kontrole podle Jednotné úmluvy Organizace spojených národů o omamných látkách z roku 1961 nebo podle Úmluvy Organizace spojených národů o psychotropních látkách z roku 1971, ale které mohou představovat srovnatelnou hrozbu pro veřejné zdraví jako látky uvedené v těchto úmluvách (EUR-Lex [online]. 2018)

Počátek tzv. designérských drog (angl. designer drugs) je možné sledovat do začátku 20. století. Diacetylmorfin, volně prodáváný pod názvem Heroin jako méně návyková náhrada morfia a lék proti kašli, byl zakázán Společností národů v roce 1925. Bohužel se ukázalo, že méně návykový není, a tak se díky velké poptávce záhy rozšířily nezakázané analogy jako hydromorfin nebo dibenzoylmorfin. Na rozmach aktivních analogů heroinu následně reagovala legislativa dalším zákazem v roce 1930. Podobný scénář zákazů, tvorby nových látek nepodléhajících zákazům, a dalšího rozšíření zákazů, je pro NSD typický. Ne všechny NSD ale vznikají za účelem obejít legislativu. Mezi NSD se řadí i látky původně vyvíjené jako léky, které, mnohdy díky silným vedlejším účinkům, nebyly vhodné pro klinické využití. Těchto účinků si naopak cenili rekreační uživatelé, a takové látky pro svou potřebu znovuobjevili. Příkladem je benzyloperazin (BZP), původně v 50tých letech testován jako potencionální přípravek proti parazitům, ale po objevení silných vedlejších účinků pro toto využití zamítnut, v 70tých letech pak testován jako možné antidepresivum, aby byl pro své účinky podobné amfetaminům opět zavržen (Campbell et al. 1973). Později však získal velkou oblibu u

rekreačních uživatelů na Novém Zélandu, kde byl do roku 2008 volně dostupný jako legální náhrada metamfetaminu (Sheridan a Butler 2010).

Situaci v Evropě pokrývá Evropské monitorovací středisko pro drogy a drogovou závislost, angl. European Monitoring Centre For Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Na konci roku 2017 monitorovalo celkem 670 NSD, a toto množství stále narůstá rychlostí zhruba jedné nové látky za týden (EMCDDA [online]. 2018). Relativní počet nových látek na trhu v rámci jednoho roku dosáhl maxima v roce 2015, kdy bylo evidováno 100 nových látek, a od té doby tento počet klesá. V roce 2017 se nových látek objevilo 51. Největší monitorovanou skupinou NSD jsou syntetické kanabinoidy sloužící jako náhrada konopí, které samotné je v Evropě nejužívanější nelegální drogou vůbec (EMCDDA [online]. 2018)..

Z charakteru NSD plyne nedostatek exaktních informací o jejich působení, zejména na člověka. Nově vznikající látky nebývají podrobovány klinickým testům, jejich účinky a metabolismus tak mohou poznávat až samotní uživatelé. V případě takových látek jsou hlavním zdrojem informací o působení na lidský organismus internetová fóra se subjektivními dojmy uživatelů, nebo zdravotnické zprávy. Množství látek a málo informací také ztěžuje případné zdravotnické zásahy. Situaci dále komplikuje detekovatelnost NSD, u běžných drogových testů může docházet ke křížovým reakcím a mylné identifikaci látek, případně nejsou identifikovány vůbec (Beck et al. 2014).

V porovnání s klasickými látkami mohou být NSD atraktivnější vyšší potencí, nižší cenou, a lepší dostupností (Soussan, Andersson, a Kjellgren 2018). Skryté jako produkty určené ke konzumaci, např. koupelové soli nebo vonné esence, jsou snadno dostupné a propagované přes internet (Miliano et al. 2018). Ve výsledku to tedy mohou být levné a potentní psychoaktivní substance bez legislativních rizik. Zdravotní rizika však skýtají, jak bude rozvedeno v následujících částech práce.

### **3.1 Syntetické halucinogeny**

Současná podoba halucinogenů může být v porovnání s minulostí velmi rozdílná. Klasické halucinogeny byly dříve vázány výhradně na své přírodní zdroje, jejich podoba byla jasná – meskalin v halucinogenních kaktusech, psilocybin v houbách. Bohatá historie užívání projasnila dávkování a vhodný přístup k těmto látkám. Co dříve mělo podobu jasnou, dnes může být bílým práškem, nebo čirou tekutinou. Uživatel bez dostatku informací se tak setkává se substancemi zaměnitelných vlastností a podob. Rozdíly potence v rámci samotných syntetických halucinogenů, i v porovnání s klasickými, mohou být mnohonásobné, identifikace

je bez specializovaných testů komplikovaná, a informace o působení jsou omezené. Situaci ilustruje kontrast Obr. 7. vyobrazujícího psychoaktivní houbu jako přirozený zdroj psilocybinu, a Obr. 8 zobrazujícího AMT a 5-MeO-DiPT v podobě prášku jakožto běžné formě NSD.



**Obr. 7. Plodnice *psilocybe cubensis*.  
(převzato z Erowid [online]. 2018)**



**Obr. 8. AMT a 5-MeO-DiPT v práškové formě  
(převzato z Erowid [online]. 2018)**

Milníkem pro syntetické halucinogeny byl rok 1943, kdy A Hoffman vytvořil LSD, extrémně silnou psychoaktivní látku, která se v přírodě nevyskytuje (Albert Hofmann 1979). Pozoruhodné vlastnosti vzbudili zájem odborných kruhů, a výzkum LSD i dalších psychedelik začal vzkvétat. O další zásadní přínos se zasloužil A. Shulgin, americký chemik s licenci od DEA (Drug Enforcement Administration, česky: Národní úřad pro kontrolu obchodu s drogami), který ve své domácí laboratoři vytvořil stovky nových syntetických drog (Shulgin a Shulgin 1991, 1997). Vytvořené látky zkoušel sám, vedl protokoly o jejich působení, a své poznatky shrnul v knihách Tihkal a Pihkal (Shulgin a Shulgin 1991, 1997). Na současném trhu se pak vyskytují velmi potentní látky jako NBOMe, psychedelika odvozená od syntetických drog skupiny 2C vytvořených Shulginem a potenci srovnatelné s LSD (Zuba, Sekuła, a Buczek 2013), nebo látky jako Bromo-DragonFly, silné halucinogeny působící až několik dní (Corazza et al. 2011).

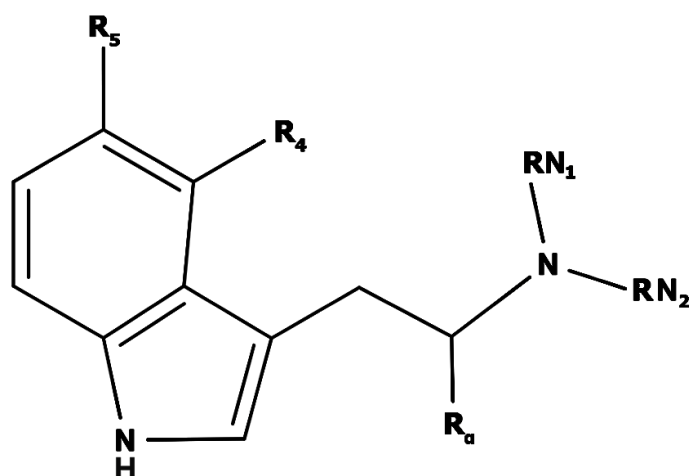
Tato práce se zabývá tzv. klasickými serotonergními halucinogeny jak je mechanisticky charakterizuje Nichols (2016), tedy substancemi, které svou halucinogenní aktivitu zprostředkovávají skrze 5-HT<sub>2A</sub> receptor. Halucinace mohou být vyvolány i jinými třídami syntetických drog, např. vysokými dávkami syntetických kanabinoidů či kationinů (Hohmann, Mikus, a Czock 2014), jejich zahrnutí by však široce přesahovalo rozsah této práce. Obecnou klasifikaci halucinogenů na dvě hlavní skupiny tryptaminů a fenyletylaminů lze aplikovat i na syntetické halucinogeny.

## 4 Syntetické tryptaminy

Mezi látkami, které popsal a syntetizoval Alexander Shulgin, bylo několik set substituovaných tryptaminů, z nichž desítky projevily psychoaktivní účinky (Shulgin a Shulgin 1997). Jeho poznatky o psychoaktivních tryptaminech jsou shrnuty v knize TiHKAL (akronym pro Tryptamines I Have Known And Loved) (Shulgin a Shulgin 1997). Pro lepší orientaci navrhli Fantegrossi, Murnane, a Reissig (2008) rozdělení psychoaktivních tryptaminů do tří kategorií: 1. Tryptaminy bez modifikace na indolovém kruhu. Do této kategorie patří syntetické halucinogeny jako AMT ( $\alpha$ -metyltryptamin) a AET ( $\alpha$ -etyltryptamin), nebo DMT (dimetyltryptamin). 2. Tryptaminy s modifikací na 4- pozici. Mezi ně patří např. 4-OH-DiPT, 4-OH-MET, nebo 4-OH-DMT. 3. Tryptaminy s modifikací na 5- pozici, příkladem takových látek jsou 5-MeO-DiPT, nebo 5-MeO-MiPT. Modifikace na 6- a 7- pozici snižuje halucinogenní účinky (Shulgin a Shulgin 1997), proto takovým látkám není z hlediska psychoaktivity věnováno mnoho pozornosti.

Běžnou formou syntetických tryptaminů jsou tablety a prášek. Není snadné je rozlišit, ale některé mají své charakteristické znaky, 4-OH-MET bývá bílý až šedý prášek s hořko-kyselou chutí (Kjellgren a Soussan 2011), 5-MeO-DALT bývá bílý až světle hnědý zápachající prášek (Corkery et al. 2012). S výjimkou DMT a 5-MeO-DMT, které jsou orálně neaktivní a užívají se tedy kouřením (Cakic, Potkonyak, a Marshall 2010), se tryptaminy nejčastěji užívají orálně (Kjellgren a Soussan 2011; Smolinske, Rastogi, a Schenkel 2005a). V závislosti na struktuře tryptaminů se jejich potence liší (viz. Struktura a aktivita tryptaminů). Obecně potence stoupá od tryptaminů bez substituce na indolovém kruhu, po tryptaminy se substitucí na 4- pozici, k tryptaminům se substitucí na 5- pozici. Tento trend ilustruje Shulginem doporučené orální dávkování DiPT a jeho derivátů. Doporučená dávka DiPT je v rozmezí 25-100 mg, u 4-HO-DiPT rozmezí 15-20 mg, a u 5-MeO-DiPT rozmezí 6-12 mg (Shulgin a Shulgin 1997).

Halucinogeny obecně navozují podobný typ stavů, jednotlivé látky však mají své specifické projevy. DiPT vyniká ve své schopnosti vyvolávat zvukové halucinace, v nižších dávkách (25 mg orálně) způsobuje zkreslení zvuků, ve vyšších (250 mg orálně) i slyšení hlasů (Shulgin a Shulgin 1997). AMT, původně vytvořen jako antidepresivum, vyvolává v dávkách do 30 mg orálně zlepšení nálady až euforii, ve vyšších dávkách pak halucinace často doprovázené negativními vedlejšími účinky, jako svalové a nervové napětí, bolest hlavy, nebo neklid (Murphree et al. 1961). 4-OH-DiPT se projevuje neobvykle rychlým nástupem účinku (do 15 min po orálním podání) i krátkou dobou trvání (2-3 hodiny) (Shulgin a Shulgin 1997). 4-OH-MET je zase působením téměř identický s psilocinem (4-OH-DMT) (Kjellgren a Soussan 2011). U nižších dávek 5-MeO-DiPT jsou znatelné afrodiziakální účinky a jedním z důvodů užívání je právě prohloubení sexuálního prožitku (Shulgin a Shulgin 1997; Wada et al. 2013; Lee, Hsu, a Tsay 2013).



**Obr. 9. Obecný strukturní vzorec psychoaktivních tryptaminových derivátů. R jsou místa nejčastějších substitucí.**

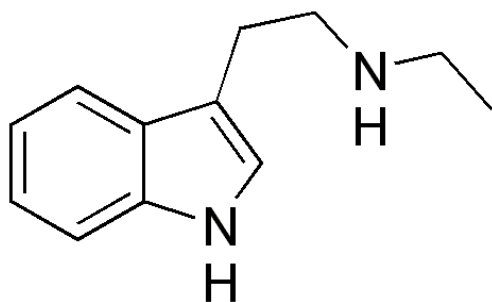
#### 4.1 Struktura a aktivita tryptaminů

Společným prvkem tryptaminů je indolová struktura, sestávající z benzenového a pyrrolového kruhu, s dvouuhlíkatým řetězcem zakončeným aminoskupinou. Obecný strukturní vzorec psychoaktivních tryptaminů zobrazuje Obr. 9. Právě přítomnosti indolového jádra je připisována psychoaktivita tryptaminů (Freeman a Alder 2002). Velké množství analogů vzniká

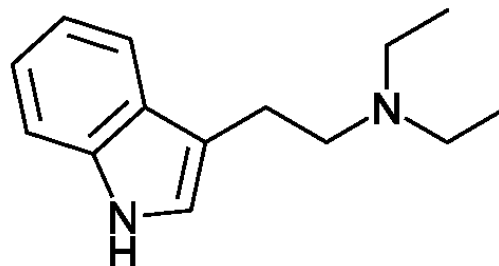
díky možnostem modifikací, které se odehrávají zejména na alfa uhlíku postranního řetězce, na aminoskupině a na 4- a 5- pozici indolového kruhu. Analogy se substitucí na 6- a 7- pozici se moc nevyskytují, protože tyto modifikace psychokativní účinky oslabují (Shulgin a Shulgin 1997). Modifikace na 4- a 5- pozici naopak účinky zesilují (Rogawski a Aghajanian 1981). Se zvýšením potence je asociována konkrétně přítomnost hydroxylové skupiny na 4- pozici a metoxylové skupiny na 5- pozici indolového kruhu (Shulgin a Shulgin 1997). Maximální potence je pak dosaženo přítomností aminoethylu nebo aminopropylu jako postranního řetězce (Freeman a Alder 2002). Substitute na  $\alpha$  uhlíku postranního řetězce způsobuje stimulační účinky podobné amfetaminům, u kterých se vyskytuje také, a zamezuje oxidaci vlivem MAO (Lessin, Long, a Parkers 1965). Substitute na aminoskupině je dále důležitá pro orální aktivitu, analogy s nesubstituovanými primárními aminy bývají metabolizovány MAO a orálně neaktivní (Freeman a Alder 2002).

## 4.2 Neurobiologie tryptaminů

Psychoaktivními tryptaminy ovlivňují serotonergní systém interakcemi se serotoninovými receptory a serotoninovým transportérem (SERT). Z hlediska receptorů je zásadní vliv na 5-HT<sub>2A</sub> receptor, kde působí jako částeční až úplní agonisté (Rickli et al. 2016), ale mohou působit i na další subtypy serotoninových receptorů (Blough et al. 2014; Rickli et al. 2016). Na SERT mohou působit jako substráty, nebo inhibitory. Oba typy aktivity pak vedou ke zvýšení extracelulární koncentrace serotoninu (Blough et al. 2014). Látky působící jako substráty jsou pomocí SERT translokovány do neuronu, kde vyvolávají SERT zprostředkované uvolnění 5-HT. Takto působí menší molekuly, kterým sterické interakce umožňují translokaci do neuronu, patří mezi ně primární aminy (AMT), N-metyl (5-MeO-NMT), a N-etyl (5-MeO-NET) deriváty (Blough et al. 2014). Obsazením vazebného místa SERT tyto látky zároveň působí jako inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Molekuly, kterým rozměry neumožňují translokaci do neuronu, pouze obsazují vazebná místa SERT, a fungují jako kompetitivní inhibitory. DiPT, psilocin, nebo 5-MeO-DMT patří mezi takové látky (Blough et al. 2014). Princip lze ilustrovat příkladem NET (N-etyltryptamin) (Obr. 10.), který má silnou aktivitu v uvolňování serotoninu jako substrát SERT, přidáním další N-etyl skupiny vzniká DET (N,N-dietyltryptamin) (Obr. 11.), větší molekula, kterou už do neuronu translokovat nelze, a působí pouze jako kompetitivní inhibitor SERT (Blough et al. 2014). V menší míře mohou mít tryptaminy vliv i na další monoaminové transportéry, DAT (dopaminový transportér) a NET (noradrenalinový transportér) (Rickli et al. 2016).



**Obr. 10. Strukturní vzorec NET**  
(N-etyltryptamin)



**Obr. 11. Strukturní vzorec DET**  
(N-dietyltryptamin)

AMT je mimo své působení na serotonergní systém specifický vlivem na DAT a NET, vyvolává uvolňování i inhibici zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu (Nagai, Nonaka, a Satoh Hisashi Kamimura 2007). Vliv na dopaminergní systém, který je jinak u halucinogenů netypický, má i derivát 5-MeO-AMT (Nagai, Nonaka, a Satoh Hisashi Kamimura 2007). Tato aktivita je zřejmě spojena s alfa-metylací. DiPT působí jako SERT inhibitor a silný agonista 5-HT<sub>2A</sub> receptoru (Blough et al. 2014). 4-OH-DiPT a 4-OH-MET působí jako částeční agonisté 5-HT<sub>2A</sub> receptoru, SERT inhibitory, a slabé NET inhibitory (Rickli et al. 2016). Podobnou aktivitu má také psilocin (4-OH-DMT) (Rickli et al. 2016), což koreluje s jejich podobným subjektivním působením (Tittarelli et al. 2015).

5- substituované tryptaminy jsou v porovnání s tryptaminy bez substituce na indolovém kruhu slabšími SERT inhibitory, pravděpodobně kvůli relativně větší velikosti (Blough et al. 2014). Jsou však silnými agonisty 5-HT<sub>2A</sub> receptoru (Blough et al. 2014; Rickli et al. 2016). 5-MeO-AMT je velmi silný agonista 5-HT<sub>2A</sub> receptoru (Blough et al. 2014) a slabý inhibitor monoaminových transportérů, ale způsobuje uvolňování dopaminu (Nagai, Nonaka, a Satoh Hisashi Kamimura 2007). 5-MeO-DiPT inhibuje aktivitu SERT, a zároveň zvyšuje hladinu dopaminu i glutamátu, na jejich receptory však nepůsobí (Noworyta-Sokołowska et al. 2016). Za zvýšení hladiny dopaminu může být zodpovědná aktivace 5-HT<sub>2A</sub> nebo 5-HT<sub>1A</sub> receptorů (Pehek et al. 2001; Sakaue et al. 2000), zvýšené uvolňování glutamátu bylo také spojeno s aktivací 5-HT<sub>2A</sub> receptoru (Béique et al. 2007).

### 4.3 Toxicita tryptaminů

Ačkoliv Nichols (2004) ve svém souhrnném review o halucinogenech považuje tryptaminy za relativně bezpečné psychoaktivní látky, ukázalo se, že syntetické tryptaminy mohou způsobovat vážné zdravotní problémy. Mezi nejčastější symptomy intoxikace

tryptaminy patří tachykardie<sup>2</sup>, tachypnea<sup>3</sup> a hypertenze<sup>4</sup> (Brush, Bird, a Boyer 2004; Smolinske, Rastogi, a Schenkel 2005b; Wilson et al. 2005; Alatrash, Majhail, a Pile 2006). AMT může způsobovat zvracení a zatínání čelistí i v nižších dávkách (15-30 mg orálně), ve vyšších dávkách (80-100 mg) pak mohou vymizet halucinogenní účinky a dostavuje se extrémní depersonalizace (Boland et al. 2005). Užití vysoké (přesně neurčené) dávky je spojeno s jedním fatálním případem (Boland et al. 2005). Vysoká dávka (100 mg inhalováno) 4-OH-MET vedla v případě mladého muže k toxické psychóze a údajné amnézii (Täljemark a Johansson 2012). U potkanů byly po jednorázové dávce 5-MeO-DiPT pozorovány jednořetězcové i dvouřetězcové zlomy DNA (Noworyta-Sokołowska et al. 2016), které vznikly vlivem oxidačního stresu, jenž dále vedl ke vzniku volných radikálů. Vzniku oxidačního stresu může napomáhat zvýšené uvolňování dopaminu a glutamátu (Noworyta-Sokołowska et al. 2016), podobně jako u MDMA, které také zvyšuje koncentrace dopaminu a glutamátu, a následně dochází k oxidačnímu stresu a genotoxicitě (Frenzilli et al. 2007). S užitím vyšší dávky 5-MeO-DiPT (25 mg orálně) byla spojena rhabdomyolýza<sup>5</sup>, metabolická acidóza, a přechodné selhání ledvin (Smolinske, Rastogi, a Schenkel 2005a; Alatrash, Majhail, a Pile 2006). V jiném případě vedlo užití 5-MeO-DiPT k vyvolání HPPD (Ikeda et al. 2005). Také je zaznamenán jeden fatální případ předávkování, příčinou smrti bylo stanoveno akutní srdeční selhání způsobené předávkováním 5-MeO-DiPT a jeho neurotoxicitou (Tanaka et al. 2006). Kaple s neznámým množstvím 5-MeO-DALT vyvolala u mladého muže delirium, rhabdomyolýzu a selhání ledvin (Jovel, Felthous, a Bhattacharyya 2014).

Zvláštní riziko představuje nekontrolované užívání tryptaminů v kombinaci s inhibitory MAO (IMAO), které zpomalují metabolismus tryptaminů a jejich působení se prodlužuje. Byl zaznamenán případ kombinovaného užití 5-MeO-DMT a IMAO (inhalace 10 mg 5-MeO-DMT, extrakt tří semen syrské routy-přírodní IMAO, a 25 mg 5-MeO-DMT intranasálně), který vedl k rhabdomyolýze. V jiném případě vedla kombinace nespecifikovaného množství 5-MeO-DMT a IMAO k úmrtí, samotná příčina smrti však nebyla stanovena (Sklerov et al. 2005).

---

<sup>2</sup> Zvýšená tepová frekvence

<sup>3</sup> Zrychlené dýchání

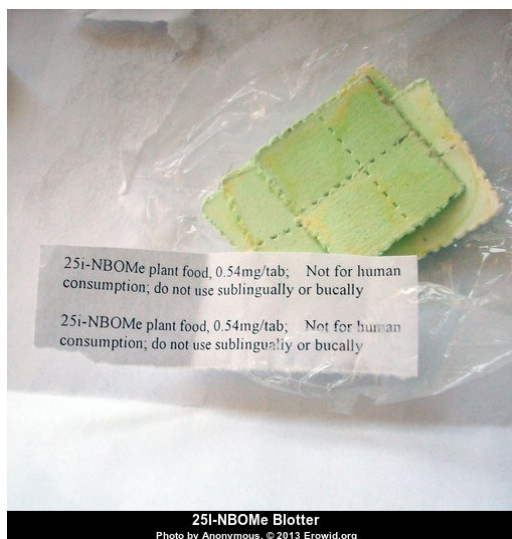
<sup>4</sup> Zvýšení krevního tlaku

<sup>5</sup> Stav, při kterém dochází k poškození svalových buněk a uvolňování obsahu myocytů do plazmy. Může způsobit selhání ledvin.



## 5 Syntetické Fenyletylaminy

Podobně jako u tryptaminů, mnoho psychoaktivních fenyletylaminů vzniklo rukou A. Shulgina. Také jim věnoval jednu ze svých knih – PiHKAL (akronym pro Phenethylamines I Have Known And Loved) (Shulgin a Shulgin 1991). Širokou a rozšířenou skupinou syntetických halucinogenů vytvořených Shulginem je skupina 2C. Pojmenování odkazuje na strukturu těchto látek, konkrétně na dva uhlíky mezi benzenovým jádrem a amino skupinou. V roce 2010 se pak na drogové scéně objevila skupina NBOMe, modernější a potentnější verze halucinogenů skupiny 2C (Zuba, Sekuła, a Buczek 2013). Označení získala podle 2-metoxybenzyl (BOMe) skupiny ve své struktuře, kterou má oproti látkám skupiny 2C navíc. Zástupcem skupiny 2C je např. 2C-C, přidáním BOMe skupiny pak vzniká 25C-NBOMe. Další kategorií jsou alfa-metylované fenyletylaminy. Ty jsou známy zejména pro své typické stimulanty amfetamin a metamfetamin, řadí se mezi ně však i potentní halucinogeny skupiny DOx, jako Shulginem vytvořené dimetoxi deriváty amfetaminu DOB a DOI, benzofuran 6-APB, nebo benzodifuran Bromo-DragonFly.

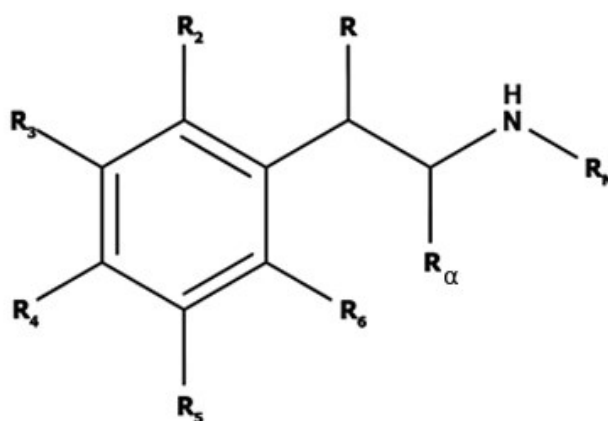


Obr. 12. tzv. blottery napuštěné 25I-NBOMe  
(převzato z Erowid [online]. 2018)



Obr. 13. tzv. blottery napuštěné DOB  
(převzato z Erowid [online]. 2018)

Způsobem užívání, formou výskytu, i dávkováním, se mohou halucinogenní fenyletylaminy rovnat s LSD. Vyskytují se ve formě napuštěných papírků (tzv. trip/blotter paper) (viz. Obr 12. a 13.), ale i jako prášek, tablety, nebo tekutina (Balíková 2005; Miyajima, Matsumoto, a Ito 2008; Andreasen et al. 2009; Zuba, Sekuła, a Buczek 2013). NBOMe se užívají zejména sublinguálně (Lawn et al. 2014), kvůli nízké stabilitě v játrech nejsou orálně aktivní (Leth-Petersen et al. 2014). Pro NBOMe je charakteristický nepříjemný nástup doprovázený znecitlivěním jazyka a kovovou chutí, což může pomoci rozlišit aplikovanou látku (Bersani et al. 2014). Pro srovnání potence má klasický halucinogenní fenyletylamin meskalin účinnou dávku v řádu stovek mg, u látek skupiny 2C a benzofuranů to jsou desítky mg (Shulgin a Shulgin 1991), látky skupiny NBOMe, DOx a benzodifuran Bromo-DragonFly jsou aktivní v submiligramovém množství (Psychonautwiki [online]. 2018). Pro látky skupiny DOx je typický dlouhý nástup účinku v rozsahu až několika hodin (Psychonautwiki [online]. 2018), což může vést k opakovanému užití a následnému předávkování. Halucinogenní projevy také provází značná tělesná i mentální stimulace podobná amfetaminům, která přetrvává dlouho po odeznění, u DOB je udáváno 4-16 hodin (Psychonautwiki [online]. 2018). Ještě extrémnější hodnoty vykazuje benzodifuran Bromo-DragonFly, kde je udáváný nástup účinku 2-7 hodin, a celkové trvání intoxikace až 4 dny (Psychonautwiki [online]. 2018). Stimulační účinky provází také působení skupiny NBOMe, mohou se projevovat tělesným chvěním, nebo skřípáním zubů (Psychonautwiki [online]. 2018).

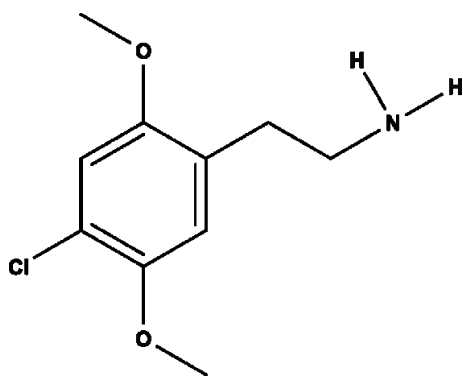


**Obr. 14. Obecný strukturní vzorec psychoaktivních derivátů fenyletylaminu**

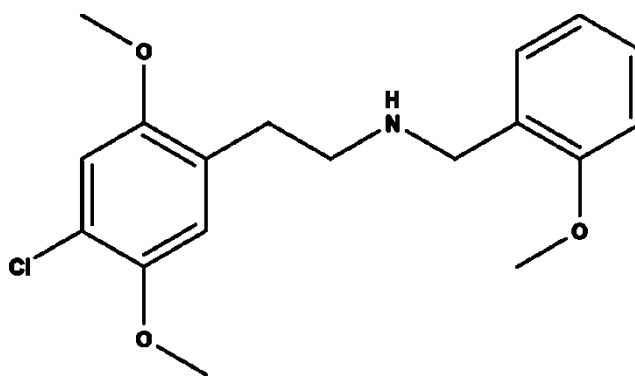
## 5.1 Struktura a aktivita fenyletylaminů

Pro fenyletylaminy je společná struktura benzenového jádra s dvouuhlíkatým řetězcem a aminoskupinou. Obr 14. zobrazuje obecný strukturní vzorec psychoaktivních fenyletylaminů. Klasický zástupce halucinogenních fenyletylaminů meskalin má navíc tři metoxy skupiny na 3-, 4-, a 5- pozici benzenového jádra. Skupina 2C se odlišuje rozdílnou substitucí na 4- pozici, příkladem je 2C-C (2-(4-chloro-2,5-dimetoxyfenyl)etanamin) s chlorem (Obr. 15.). Skupina NBOMe má pak navíc na aminu navázanou 2-metoxybenzyl (BOMe) skupinu, která výrazně zvyšuje afinitu k 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> receptorům, a naopak snižuje afinitu k 5-HT<sub>1A</sub> receptoru (Rickli et al. 2016). Příkladem je 25C-NBOMe (2-(4-chloro-2,5-dimetoxyfenyl)-N-[(2-metoxyfenyl)metyl]etanamin) (Obr. 16.). Mezi nejběžnější substituenty NBOMe na 4- pozici benzenového jádra patří halogeny, konkrétně brom (25B-NBOMe), chlor (25C-NBOMe) a jod (25I-NBOMe) (Lawn et al. 2014).

Skupina DOx má oproti skupině 2C navíc metylován alfa-uhlík postranního řetězce. Alfa-metylace výrazně zvyšuje potenci, jak vyplynulo ze studie porovnávající *in vitro* vazebnou potenci řady fenyletylaminů vůči potkaním 5-HT<sub>2</sub> receptorům (Acuña-Castillo et al. 2002). Další faktor zvyšující potenci je substituce bromem a jodem na 4- pozici benzenového kruhu (Acuña-Castillo et al. 2002), kombinace těchto dvou faktorů se vyskytuje u DOB (1-(4-bromo-2,5-dimetoxyfenyl)-2-aminopropan) (substituce bromem) a DOI (1-(4-iodo-2,5-dimetoxyfenyl)-2-aminopropan) (substituce jodem). U benzofuranů je alfa-metylace také přítomna, navíc mají k benzenovému jádru připojenou aromatickou molekulu furanu. v případě benzodifuranů dvě. Přidání dvou molekul furanu je spojeno s výrazným nárustem aktivity, Bromo-DragonFly je afinitou k 5-HT<sub>2A</sub> receptoru srovnatelné s LSD (Parker et al. 1998b).



Obr. 15. Strukturní vzorec 2C-C



Obr. 16. Strukturní vzorec 25C-NBOMe

## 5.2 Neurobiologie fenyletylaminů

Psychoaktivní fenyletylamininy skupiny 2C i NBOMe jsou potentní agonisté 5-HT<sub>2</sub> receptorů (Rickli, Luethi, et al. 2015), působí jako úplní agonisté 5-HT<sub>2A</sub> receptoru, a částeční agonisté 5-HT<sub>2C</sub> receptoru (Nagai, Nonaka, a Satoh Hisashi Kamimura 2007; Elmore et al. 2018). Skupina 2C má velmi slabý vliv na monoaminové transportéry (Eshleman et al. 2014), látky skupiny NBOMe mají vliv na monoaminové transportéry řádově silnější, ale v porovnání s aktivitou tryptaminů i tak relativně nízký (Nagai, Nonaka, a Satoh Hisashi Kamimura 2007; Rickli, Luethi, et al. 2015). NBOMe mají také v porovnání se svými 2C analogy mnohonásobně větší afinitu k 5-HT<sub>2A</sub> receptoru, v případě 25C-NBOMe a 2C-C byl naměřený *in vitro* rozdíl na potkaních buňkách více než 30ti násobný (Elmore et al. 2018). Díky silné afinitě k 5-HT<sub>2A</sub> receptoru byl 25I-NBOMe ve své radioaktivně značené formě využíván jako vůbec první agonistický radioligand pro PET 5-HT<sub>2A</sub> receptorů (Ettrup et al. 2010). NBOMe látky jsou tedy velmi potentní 5-HT<sub>2</sub> agonisté. Vazbu k 5-HT<sub>2A</sub> receptoru zprostředkovávají  $\pi$ - $\pi$  interakce mezi aromatickými kruhy látek NBOMe a aminokyselinovými zbytky transmembránové domény 6 5-HT<sub>2A</sub> receptoru (TM6), kde N-benzyl skupina interaguje s aminokyselinovým zbytkem Phe<sub>339</sub>, a aromatický kruh fenyletylaminu s aminokyselinovým zbytkem Phe<sub>340</sub> (Braden et al. 2006). NBOMe látky mají naopak slabou afinitu k 5-HT<sub>1A</sub> receptoru (Rickli, Luethi, et al. 2015), což ale může být faktor posilující jejich působení, aktivace 5-HT<sub>1A</sub> receptorů byla spojována s potlačováním halucinogenní aktivity (Halberstadt a Geyer 2011). DOI je specifický agonista 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> receptorů (Fantegrossi et al. 2010). Benzofurany mají znatelný vliv na monoaminové transportéry, inhibují NET, a v různé míře i SERT a DET (Rickli, Kopf, et al. 2015). 5-APB má dokonce silnější vliv na inhibici DAT, než na inhibici SERT (Iversen et al. 2013). Benzodifuran 2C-B-FLY má slabý účinek na monoaminové transportéry, podobně jako jeho analogy ze skupiny 2C (Rickli, Kopf, et al. 2015). Působí ale jako velmi potentní agonista 5-HT<sub>2A</sub> receptoru, a podobně jako látky NBOMe má slabou afinitu k 5-HT<sub>1A</sub> receptoru (Rickli, Kopf, et al. 2015). Benzodifuran Bromo-DragonFly je jedním z nejpotentnějších agonistů 5-HT<sub>2A</sub> receptoru, v rámci diskriminačního experimentu na potkanech byl dokonce silnější než LSD (Parker et al. 1998a).

### 5.3 Toxicita Fenyletylaminů

Otravy fenyletylaminů, podobně jako tryptaminy, běžně doprovází tachykardie, hypertenze, a hypertermie (Smolinske, Rastogi, a Schenkel 2005a; Wilson et al. 2005; Bretaudeau Deguigne et al. 2015; Nugteren-van Lonkhuyzen et al. 2015). S látkami skupiny 2C bylo spojeno delirium, záchvaty, i několik úmrtí (Curtis et al. 2003; Sacks et al. 2012; Dean et al. 2013). Informace o otravách látkami NBOMe shromáždilo review z roku 2018 (Marchi et al. 2018). Nejčastějšími symptomy byly křeče, podráždění, paranoia, panika, agresivní chování, tachykardie, hypertonie, hypertenze, a hypertermie (Marchi et al. 2018). U závažnějších případů jsou zaznamenány záchvaty, rhabdomyolýza, metabolické acidózy, selhání ledvin, multiorgánové selhání, nebo koma (Marchi et al. 2018). Ze 70 zaznamenaných intoxikací NBOMe 7 (10%) skončilo smrtí (Marchi et al. 2018). Fatální případy spojené s užitím NBOMe jsou většinou způsobené chováním intoxikovaného, ale v několika případech bylo příčinou smrti stanoveno předávkování a následná toxicita NBOMe (Logan et al. 2017; Tarpgaard, Mærkedahl, a Lauridsen 2015; Andreasen et al. 2015). Typickým projevem otravy látkami skupiny DOx je vazokonstrikce množství (Psychonautwiki [online]. 2018). Experiment prováděný na psích žilních tkáních potvrdil schopnost DOB a DOM vazokonstrikci navozovat (Cheng et al. 1974). Tato schopnost byla potlačena cinanserinem, antagonistou serotoninových receptorů (Cheng et al. 1974). Silná afinita fenyletylaminů k serotoninovým receptorům se tedy bude podílet na jejich vazokonstričních účincích. Saez (1994) v rámci své studie prokázal vazokonstriční vlastnosti látek skupiny 2C i DOx na potkaní aortě, a poukázal na pravděpodobnou roli adrenergických a serotoninových receptorů (Saez et al. 1994). Zdokumentovanou intoxikaci dvou mužů z České Republiky nespecifikovaným množstvím DOB provázely silné křeče a bezvědomí, jeden z nich otravu nepřežil (Balíková 2005). V dalším případě byl mladý uživatel hospitalizován poté, co požití DOB a MDMA následovaly křeče a ztráta vědomí, intoxikaci provázela tachykardie, metabolická acidóza, rhabdomyolýza, a porucha srdečního rytmu (Ovaska et al. 2008). U Bromo-DragonFly se mohou projevit se značným zpožděním i příznaky otravy. Ve zdokumentovaném případě se u uživatele po požití nespecifikovaného množství Bromo-DragonFly projeví negativní příznaky až po osmi hodinách od požití. Náhle se u něj zhoršil stav, nastalo silné rozrušení, křeče, porucha dýchání, a bezvědomí (David M Wood et al. 2009). I látky skupiny DOx a benzodifuranů jsou spojovány s fatálními případy (Balíková 2005; Andreasen et al. 2009; Barnett et al. 2014).

Vzhledem k podobným formám výskytu (napuštěné papírky) hrozí u neinformovaných uživatelů fenyletylaminů záměna např. za relativně bezpečnější LSD (Suzuki et al. 2015). Rizikovost zvyšuje také variabilita mechanismů působení, velké rozdíly v potenci a době nástupu účinků, které mohou vést lehce k předávkování (David M Wood et al. 2009). I při zdánlivé informovanosti je vhodné přistupovat k neznámým látkám se zvýšenou opatrností, protože NSD prodávané na internetu neobsahují vždy to, co obchody udávají (Davies et al. 2010). Nebezpečí tkví i v toxicitě samotných látek (Boland et al. 2005; Tanaka et al. 2006; Andreasen et al. 2009), u uživatelů však není výjimkou intoxikace několika psychoaktivními látkami najednou (David M. Wood et al. 2015), a závažné případy jsou mnohdy důsledkem samotného chování intoxikovaných (Morini et al. 2017; Logan et al. 2017). Nadále platí, že zajištění vhodných vnitřních i vnějších podmínek je pro bezpečnost užívání halucinogenů zásadní.

## 6 Závěr

Ukazuje se, že nové syntetické halucinogeny mohou být v porovnání s klasickými halucinogeny značně rizikové (viz. kapitoly Toxicita tryptaminů a Toxicita fenyletylaminů). Jeden z hlavních problémů spojených se syntetickými halucinogeny, a novými syntetickými látkami obecně, je nedostatek podrobných informací, zejména v kontextu interakcí s lidským tělem. Ve vážnějších případech intoxikace je zdravotní personál odkázán pouze na odstranění symptomů a stabilizaci. Nedostatečná informovanost je příčinou nižšího sebevědomí zdravotnického personálu při zvládání akutních otrav způsobených NSD (D M Wood, Ceronie, a Dargan 2016). S ohledem na charakter problematiky NSD lze usoudit, že tyto látky ze společnosti nezmizí, a budou vznikat stále nové. Další výzkum v této oblasti by mohl pomoci efektivnějšímu zvládání vážnějších otrav a uvážit dopad užívání NSD z dlouhodobého hlediska. Současné poznatky z animálních studií, nebo na lidských buňkách *in vitro*, nemusejí být zcela vypovídající o konečném dopadu na fungující lidský organismus. Vzhledem k variabilitě účinků syntetických halucinogenů lze přemýšlet i nad potenciálním terapeutickým využitím, které současný nedostatek informací a toxicita některých látek vylučuje. Po hlubším poznání mechanismů působení a případném odstranění toxicity by však mohly najít uplatnění v kontextu využívání psychedelik v psychoterapii a psychiatrických onemocněních (D. Nichols, Johnson, a Nichols 2017). Podobně jako je např. psilocybin se slibnými výsledky zkoumán v léčbě deprese, nebo závislostí (Bogenschutz et al. 2015; Carhart-Harris et al. 2016). Množství nových syntetických halucinogenů a jejich unikátních vazebných profilů také může poskytnout nové vhledy do mechanismů serotonergního systému a dalších struktur souvisejících s působením halucinogenů.

## 7 Seznam Literatúry

- Acuña-Castillo, Claudio, Claudio Villalobos, Pablo R Moya, Patricio Sáez, Bruce K Cassels, a J Pablo Huidobro-Toro. 2002. „Differences in potency and efficacy of a series of phenylisopropylamine/phenylethylamine pairs at 5-HT(2A) and 5-HT(2C) receptors." *British journal of pharmacology* 136 (4): 510–19. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704747>.
- Alatrash, Gheath, Navneet S. Majhail, a James C. Pile. 2006. „Rhabdomyolysis After Ingestion of “Foxy,” a Hallucinogenic Tryptamine Derivative". *Mayo Clinic Proceedings* 81 (4): 550–51. <https://doi.org/10.4065/81.4.550>.
- Andén, N E, H Corrodi, K Fuxe, a T Hökfelt. 1968. „Evidence for a central 5-hydroxytryptamine receptor stimulation by lysergic acid diethylamide." *British journal of pharmacology* 34 (1): 1–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5302837>.
- Andreasen, Mette Findal, Rasmus Telving, Rune Isak Dupont Birkler, Bente Schumacher, a Mogens Johannsen. 2009. „A fatal poisoning involving Bromo-Dragonfly". *Forensic Science International* 183 (1–3): 91–96. <https://doi.org/10.1016/J.FORSCIINT.2008.11.001>.
- Andreasen, Mette Findal, Rasmus Telving, Ingrid Rosendal, Marlene Beyer Eg, Jørgen Bo Hasselstrøm, a Ljubica Vukelic Andersen. 2015. „A fatal poisoning involving 25C-NBOMe". *Forensic Science International* 251 (červen): e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.03.012>.
- Balíková, Marie. 2005. „Nonfatal and fatal DOB (2,5-dimethoxy-4-bromamphetamine) overdose". *Forensic Science International* 153 (1): 85–91. <https://doi.org/10.1016/J.FORSCIINT.2005.04.022>.
- Balstrieri, Antonio, a Diego Fontanari. 1959. „Acquired and Crossed Tolerance to Mescaline, LSD-25, and BOL-148". *Archives of General Psychiatry* 1 (3): 279. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1959.03590030063008>.
- Barnett, R. Y., D. D. Baker, N. E. Kelly, C. E. McGuire, T. C. Fassette, a J. M. Gorniak. 2014. „A Fatal Intoxication of 2,5-Dimethoxy-4-Chloroamphetamine: A Case Report". *Journal of Analytical Toxicology* 38 (8): 589–91. <https://doi.org/10.1093/jat/bku087>.
- Beck, Olof, Linnea Rausberg, Yasir Al-Saffar, Tomas Villen, Lennart Karlsson, Therese Hansson, a Anders Helander. 2014. „Detectability of new psychoactive substances, ‘legal highs’, in CEDIA, EMIT, and KIMS immunochemical screening assays for drugs of abuse". *Drug Testing and Analysis* 6 (5): n/a–n/a. <https://doi.org/10.1002/dta.1641>.
- Bedard, P, a C Pycoc. 1977. „‘Wet-Dog’ shake behaviour in the rat: A possible quantitative model of central 5-hydroxytryptamine activity☆". *Neuropharmacology* 16 (10): 663–70. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(77\)90117-4](https://doi.org/10.1016/0028-3908(77)90117-4).
- Béique, Jean-Claude, Mays Imad, Ljiljana Mladenovic, Jay A Gingrich, a Rodrigo Andrade. 2007. „Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (23): 9870–75. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700436104>.
- Bell, Carl C. 1994. „DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders". *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 272 (10): 828. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520100096046>.
- Berg, Kelly A., Saul Maayani, Joseph Goldfarb, Scaramellinim Clare, Paul Leff, a William P. Clarke. 1997. „Effector Pathway-Dependent Relative Efficacy at Serotonin Type 2A and 2C Receptors: Evidence for Agonist-Directed Trafficking of Receptor Stimulus". <http://molpharm.aspetjournals.org/content/molpharm/54/1/94.full.pdf>.
- Bersani, Francesco Saverio, Ornella Corazza, Gabriella Albano, Giuseppe Valeriani, Rita Santacroce, Flaminia Bolzan Mariotti Posocco, Eduardo Cinosi, et al. 2014. „25C-NBOMe: Preliminary data on pharmacology, psychoactive effects, and toxicity of a new potent and dangerous hallucinogenic drug". *BioMed Research International* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/734749>.
- Blough, Bruce E, Antonio Landavazo, Ann M Decker, John S Partilla, Michael H Baumann, a Richard B Rothman. 2014. „Interaction of psychoactive tryptamines with biogenic amine transporters and serotonin receptor subtypes." *Psychopharmacology* 231 (21): 4135–44.



- <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3557-7>.
- Bockaert, J, M Sebben, a A Dumuis. 1990. „Pharmacological characterization of 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub>(5-HT<sub>4</sub>) receptors positively coupled to adenylate cyclase in adult guinea pig hippocampal membranes: effect of substituted benzamide derivatives." *Molecular pharmacology* 37 (3): 408–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2314390>.
- Bogenschutz, Michael P, Alyssa A Forcehimes, Jessica A Pommy, Claire E Wilcox, PCR Barbosa, a Rick J Strassman. 2015. „Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study". *Journal of Psychopharmacology* 29 (3): 289–99. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>.
- Boland, Diane M, Wilmo Andollo, George W Hime, a W Lee Hearn. 2005. „Fatality Due to Acute alpha Methyltryptamine Intoxication". *Journal of Analytical Toxicology*. Roč. 29. <https://academic.oup.com/jat/article-abstract/29/5/394/730696>.
- Braden, Mr, Jc Parrish, Jc Naylor, a De Nichols. 2006. „Molecular interaction of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor residues Phe339 (6.51) and Phe340 (6.52) with superpotent N-benzyl phenethylamine agonists". *Molecular pharmacology* 70 (6): 1956–64. <https://doi.org/10.1124/mol.106.028720.delics>.
- Bretaudeau Deguigne, Marie, Séverine Férec, Bénédicte Lelièvre, Chloé Bruneau, Bertrand Diquet, Patrick Harry, a Alain Turcant. 2015. „Report of five cases of 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylphenethylamine (2C-P) intoxication following recreational use". *Toxicologie Analytique et Clinique* 27 (2): 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2015.03.001>.
- Brush, D. Eric, Steven B. Bird, a Edward W. Boyer. 2004. „Monoamine Oxidase Inhibitor Poisoning Resulting from Internet Misinformation on Illicit Substances". *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 42 (2): 191–95. <https://doi.org/10.1081/CLT-120030949>.
- Cakic, Vince, Jacob Potkonyak, a Alex Marshall. 2010. „Dimethyltryptamine (DMT): Subjective effects and patterns of use among Australian recreational users". *Drug and Alcohol Dependence* 111 (1–2): 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.03.015>.
- Campbell, H., W. Cline, M. Evans, J. Lloyd, a A. W. Peck. 1973. „Comparison of the effects of dexamphetamine and 1-benzylpiperazine in former addicts". *European Journal of Clinical Pharmacology* 6 (3): 170–76. <https://doi.org/10.1007/BF00558281>.
- Canal, Clinton E, Uade B Olaghere da Silva, Paul J Gresch, Erin E Watt, Elaine Sanders-Bush, a David C Airey. 2010. „The serotonin 2C receptor potently modulates the head-twitch response in mice induced by a phenethylamine hallucinogen." *Psychopharmacology* 209 (2): 163–74. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1784-0>.
- Carbonaro, Theresa M, Matthew P Bradstreet, Frederick S Barrett, Katherine A MacLean, Robert Jesse, Matthew W Johnson, a Roland R Griffiths. 2016. „Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences". *Journal of Psychopharmacology* 30 (12): 1268–78. <https://doi.org/10.1177/0269881116662634>.
- Carhart-Harris, Robin L, Mark Bolstridge, James Rucker, Camilla M J Day, David Erritzoe, Mendel Kaelen, Michael Bloomfield, et al. 2016. „Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study". *The Lancet Psychiatry* 3 (7): 619–27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7).
- Cheng, H. C., J. P. Long, D. E. Nichols, a C. F. Barfknecht. 1974. „Effects of psychotomimetics on vasculare strips: studies of methoxylated amphetamines and optical isomers of 2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine and 2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 188 (1).
- Cholden, Loius S., Albert Kurland, a Charles Savage. 1955. „Clinical reastions and tolerance to LSD in chronic schizophrenia". *The Journal of Nervous and Mental Disease* 122 (3): 211–21. <https://doi.org/10.1097/00005053-195509000-00001>.
- Christian, Samuel T., Robert Harrison, Elizabeth Quayle, John Pagel, a John Monti. 1977. „The in vitro identification of dimethyltryptamine (DMT) in mammalian brain and its characterization as a possible endogenous neuroregulatory agent". *Biochemical Medicine* 18 (2): 164–83. [https://doi.org/10.1016/0006-2944\(77\)90088-6](https://doi.org/10.1016/0006-2944(77)90088-6).

- Cohen, Sidney. 1967. „Psychotomimetic Agents". *Annual Review of Pharmacology* 7 (1): 301–18. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.07.040167.001505>.
- Corazza, Ornella, Fabrizio Schifano, Magi Farre, Paolo Deluca, Zoe Davey, Marta Torrens, Zsolt Demetrovics, et al. 2011. „Designer drugs on the internet: a phenomenon out-of-control? the emergence of hallucinogenic drug Bromo-Dragonfly." *Current clinical pharmacology* 6 (2): 125–29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592070>.
- Corkery, John M., Emma Durkin, Simon Elliott, Fabrizio Schifano, a A. Hamid Ghodse. 2012. „The recreational tryptamine 5-MeO-DALT (N,N-diallyl-5-methoxytryptamine): A brief review". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 39 (2): 259–62. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2012.05.022>.
- Corne, S. J., a R. W. Pickering. 1967. „A possible correlation between drug-induced hallucinations in man and a behavioural response in mice". *Psychopharmacologia* 11 (1): 65–78. <https://doi.org/10.1007/BF00401509>.
- Curtis, Byron, Philip Kemp, Linda Harty, Chai Choi, a Dix Christensen. 2003. „Postmortem identification and quantitation of 2,5-dimethoxy-4-n-propylthiophenethylamine using GC-MSD and GC-NPD." *Journal of analytical toxicology* 27 (7): 493–98. [https://doi.org/NO\\_DOI](https://doi.org/NO_DOI).
- Davies, S., D. M. Wood, G. Smith, J. Button, J. Ramsey, R. Archer, D. W. Holt, a P. I. Dargan. 2010. „Purchasing ‚legal highs‘ on the Internet--is there consistency in what you get?" *QJM* 103 (7): 489–93. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq056>.
- Dean, Be Vang, Samuel J Stellpflug, Aaron M Burnett, a Kristin M Engebretsen. 2013. „2C or not 2C: phenethylamine designer drug review." *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 9 (2): 172–78. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0295-x>.
- Dittrich, A. 1998. „The Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness (ASCs) in Humans". *Pharmacopsychiatry* 31 (S 2): 80–84. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979351>.
- Dursun, S M, a S L Handley. 1996. „Similarities in the pharmacology of spontaneous and DOI-induced head-shakes suggest 5HT<sub>2A</sub> receptors are active under physiological conditions." *Psychopharmacology* 128 (2): 198–205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956381>.
- El-Seedi, Hesham R., Peter A.G.M. De Smet, Olof Beck, Göran Possnert, a Jan G. Bruhn. 2005. „Prehistoric peyote use: Alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of Lophophora from Texas". *Journal of Ethnopharmacology* 101 (1–3): 238–42. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.022>.
- Elmore, Joshua S., Ann M. Decker, Agnieszka Sulima, Kenner C. Rice, John S. Partilla, Bruce E. Blough, a Michael H. Baumann. 2018. „Comparative neuropharmacology of N-(2-methoxybenzyl)-2,5-dimethoxyphenethylamine (NBOMe) hallucinogens and their 2C counterparts in male rats". *Neuropharmacology* 142 (listopad): 240–50. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2018.02.033>.
- Eshleman, Amy J., Michael J. Forster, Katherine M. Wolfrum, Robert A. Johnson, Aaron Janowsky, a Michael B. Gatch. 2014. „Behavioral and neurochemical pharmacology of six psychoactive substituted phenethylamines: mouse locomotion, rat drug discrimination and in vitro receptor and transporter binding and function". *Psychopharmacology* 231 (5): 875–88. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3303-6>.
- Ettrup, Anders, Mikael Palner, Nic Gillings, Martin A Santini, Martin Hansen, Birgitte R Kornum, Lars K Rasmussen, et al. 2010. „Radiosynthesis and evaluation of <sup>11</sup>C-CIMBI-5 as a 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonist radioligand for PET." *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 51 (11): 1763–70. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.074021>.
- Fantegrossi, W. E., J. Simoneau, M. S. Cohen, S. M. Zimmerman, C. M. Henson, K. C. Rice, a J. H. Woods. 2010. „Interaction of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> Receptors in R(-)-2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine-Elicited Head Twitch Behavior in Mice". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 335 (3): 728–34. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.172247>.
- Freeman, Sally, a John F. Alder. 2002. „Arylethylamine psychotropic recreational drugs: a chemical perspective". *European Journal of Medicinal Chemistry* 37 (7): 527–39.

- [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(02\)01382-X](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(02)01382-X).
- Frenzilli, Giada, Michela Ferrucci, Filippo Sean Giorgi, Fabio Blandini, Marco Nigro, Stefano Ruggieri, Luigi Murri, Antonio Paparelli, a Francesco Fornai. 2007. „DNA fragmentation and oxidative stress in the hippocampal formation: a bridge between 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) intake and long-lasting behavioral alterations". *Behavioural Pharmacology* 18 (5–6): 471–81. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3282d518aa>.
- González-Maeso, Javier, Noelia V. Weisstaub, Mingming Zhou, Pokman Chan, Lidija Ivic, Rosalind Ang, Alena Lira, et al. 2007. „Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT<sub>2A</sub> Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior". *Neuron* 53 (3): 439–52. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2007.01.008>.
- Griffiths, R R, Matthew W Johnson, William A Richards, Brian D Richards, Una McCann, a Robert Jesse. 2011. „Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects." *Psychopharmacology* 218 (4): 649–65. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2358-5>.
- Halberstadt, Adam L., a Mark A. Geyer. 2011. „Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens". *Neuropharmacology* 61 (3): 364–81. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2011.01.017>.
- Halberstadt, Adam L. 2015. „Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens." *Behavioural brain research* 277 (Ieden): 99–120. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.016>.
- Halberstadt, Adam L, Liselore Koedood, Susan B Powell, a Mark A Geyer. 2011. „Differential contributions of serotonin receptors to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens in mice." *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 25 (11): 1548–61. <https://doi.org/10.1177/0269881110388326>.
- Hermle, L, M Fünfgeld, G Oepen, H Botsch, D Borchardt, E Gouzoulis, R A Fehrenbach, a M Spitzer. 1992. „Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research." *Biological psychiatry* 32 (11): 976–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1467389>.
- Hofmann, A., R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka, a F. Troxler. 1959. „Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen". *Helvetica Chimica Acta* 42 (5): 1557–72. <https://doi.org/10.1002/hlca.19590420518>.
- Hofmann, Albert. 1979. *LSD - My Problem Child*. *Journal of Ethnopharmacology*. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(81\)90048-9](https://doi.org/10.1016/0378-8741(81)90048-9).
- Hohmann, Nicolas, Gerd Mikus, a David Czock. 2014. „Effects and risks associated with novel psychoactive substances: mislabeling and sale as bath salts, spice, and research chemicals." *Deutsches Arzteblatt international* 111 (9): 139–47. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0139>.
- Honyiglo, Emma, Angélique Franchi, Nathalie Cartiser, Charline Bottinelli, Anne-Sophie Advenier, Fabien Bévalot, a Laurent Fanton. 2018. „Unpredictable Behavior Under the Influence of “Magic Mushrooms”: A Case Report and Review of the Literature \*". *Journal of Forensic Sciences*, prosinec, 1556–4029.13982. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13982>.
- Hoyer, D, D E Clarke, J R Fozard, P R Hartig, G R Martin, E J Mylecharane, P R Saxena, a P P Humphrey. 1994. „International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin)." *Pharmacological reviews* 46 (2): 157–203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7938165>.
- Hoyer, Daniel, Jason P Hannon, a Graeme R Martin. 2002. „Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors". *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 71 (4): 533–54. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00746-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00746-8).
- Ikeda, Akifumi, Kanako Sekiguchi, KENICHI FUJITA, HIROSHI YAMADERA, a YOSHIHIKO KOGA. 2005. „5-Methoxy-N,N-Diisopropyltryptamine-Induced Flashbacks". *American Journal of Psychiatry* 162 (4): 815–815. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.4.815>.
- Isbell, Harris, A. B. Wolbach, A. Wikler, a E. J. Miner. 1961. „Cross tolerance between LSD and psilocybin". *Psychopharmacologia* 2 (3): 147–59. <https://doi.org/10.1007/BF00407974>.
- Iversen, Les, Simon Gibbons, Ric Treble, Vincent Setola, Xi-Ping Huang, a Bryan L Roth. 2013.

- „Neurochemical profiles of some novel psychoactive substances." *European journal of pharmacology* 700 (1–3): 147–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.12.006>.
- Jakab, R L, a P S Goldman-Rakic. 1998. „5-Hydroxytryptamine<sub>2A</sub> serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (2): 735–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435262>.
- . 2000. „Segregation of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors in inhibitory circuits of the primate cerebral cortex." *The Journal of comparative neurology* 417 (3): 337–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683608>.
- Johnson, MW, WA Richards, a RR Griffiths. 2008. „Human hallucinogen research: guidelines for safety". *Journal of Psychopharmacology* 22 (6): 603–20. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>.
- Jovel, Andres, Alan Felthous, a Anjan Bhattacharyya. 2014. „Delirium Due to Intoxication from the Novel Synthetic Tryptamine 5-MeO-DALT". *Journal of Forensic Sciences* 59 (3): 844–46. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12367>.
- Keeler, Martin H., a Cliffrod B. Reifler. 1967. „Suicide During an LSD Reaction". *American Journal of Psychiatry* 123 (7): 884–85. <https://doi.org/10.1176/ajp.123.7.884>.
- Kenakin, T. 1995. „Agonist-receptor efficacy II: agonist trafficking of receptor signals". *Trends in Pharmacological Sciences* 16 (7): 232–38. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)89032-X](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)89032-X).
- Kjellgren, Anette, a Christophe Soussan. 2011. „Heaven and Hell—A Phenomenological Study of Recreational Use of 4-HO-MET in Sweden". *Journal of Psychoactive Drugs* 43 (3): 211–19. <https://doi.org/10.1080/02791072.2011.605699>.
- Krebs, Teri S, a Pål-Ørjan Johansen. 2013. „Psychedelics and mental health: a population study." *PloS one* 8 (8): e63972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063972>.
- Kurrasch-Orbaugh, Deborah M., Jason C. Parrish, Val J. Watts, a David E. Nichols. 2003. „A complex signaling cascade links the serotonin<sub>2A</sub> receptor to phospholipase A<sub>2</sub> activation: the involvement of MAP kinases". *Journal of Neurochemistry* 86 (4): 980–91. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01921.x>.
- Lawn, Will, Monica Barratt, Martin Williams, Abi Horne, a Adam Winstock. 2014. „The NBOMe hallucinogenic drug series: Patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample". *Journal of Psychopharmacology* 28 (8): 780–88. <https://doi.org/10.1177/0269881114523866>.
- Lean, Andre De, Jeffrey M Stadel, a Robert J Lefkowitz. 1980. „A Ternary Complex Model Explains the Agonist-specific Binding Properties of the Adenylate Cyclase-coupled P-Adrenergic Receptor\*". *OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*. Roč. 255. <http://www.jbc.org/content/255/15/7108.full.pdf>.
- Lee, Shu-Fen, Jui Hsu, a Wen-Ing Tsay. 2013. „The trend of drug abuse in Taiwan during the years 1999 to 2011". *Journal of Food and Drug Analysis* 21 (4): 390–96. <https://doi.org/10.1016/J.JFDA.2013.09.003>.
- Lessin, A W, R F Long, a M W Parkers. 1965. „Central stimulan actions of alpha-alkyl substituted tryptamines in mice." *British journal of pharmacology and chemotherapy* 24 (1): 49–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14301999>.
- Leth-Petersen, Sebastian, Christoffer Bundgaard, Martin Hansen, Martin A. Carnerup, Jan Kehler, a Jesper Langgaard Kristensen. 2014. „Correlating the Metabolic Stability of Psychedelic 5-HT<sub>2A</sub> Agonists with Anecdotal Reports of Human Oral Bioavailability". *Neurochemical Research* 39 (10): 2018–23. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1253-y>.
- Lin, Stanley L, Shilpy Setya, Nadine N Johnson-Farley, a Daniel S Cowen. 2002. „Differential coupling of 5-HT(1) receptors to G proteins of the G(i) family." *British journal of pharmacology* 136 (7): 1072–78. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704809>.
- Logan, Barry K., Amanda L.A. Mohr, Melissa Friscia, Alex J. Krotulski, Donna M. Papsun, Sherri L. Kacinko, Jeri D. Roper-Miller, a Marilyn A. Huestis. 2017. „Reports of Adverse Events Associated with Use of Novel Psychoactive Substances, 2013–2016: A Review". *Journal of Analytical Toxicology* 41 (7): 573–610. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx031>.
- López-Giménez, Juan F., a Javier González-Maeso. 2017. „Hallucinogens and Serotonin 5-HT<sub>2A</sub>

- Receptor-Mediated Signaling Pathways". In . [https://doi.org/10.1007/7854\\_2017\\_478](https://doi.org/10.1007/7854_2017_478).
- Manske, Richard H. F. 1931. „a Synthesis of the Methyltryptamines and Some Derivatives". *Canadian Journal of Research* 5 (5): 592–600. <https://doi.org/10.1139/cjr31-097>.
- Marchi, Nino Cesar, Juliana Nichterwitz Scherer, Letícia Schwanck Fara, Lysa Remy, Rafaela Ornel, Monique Reis, Amanda Zamboni, et al. 2018. „Clinical and toxicological profile of NBOMes: A systematic review". *Psychosomatics*, listopad. <https://doi.org/10.1016/J.PSYM.2018.11.002>.
- Matsushima, Yoshihiro, Fumio Eguchi, Tadahiro Kikukawa, a Takahide Matsuda. 2009. „Historical overview of psychoactive mushrooms" 29 (1): 47–58.
- Miliano, Cristina, Giulia Margiani, Liana Fattore, a Maria Antonietta De Luca. 2018. „Sales and Advertising Channels of New Psychoactive Substances (NPS): Internet, Social Networks, and Smartphone Apps." *Brain sciences* 8 (7). <https://doi.org/10.3390/brainsci8070123>.
- Mitchell, S W. 1896. „Remarks on the Effects of Anhelonium Lewinii (the Mescal Button)." *British medical journal* 2 (1875): 1625–29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20756623>.
- Miyajima, Miho, Toshihiko Matsumoto, a Shigeo Ito. 2008. „2C-T-4 intoxication: Acute psychosis caused by a designer drug". *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 62 (2): 243–243. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01764.x>.
- Morini, Luca, Marzia Bernini, Sara Vezzoli, Mario Restori, Matteo Moretti, Stefano Crenna, Pietro Papa, et al. 2017. „Death after 25C-NBOMe and 25H-NBOMe consumption". *Forensic Science International* 279: e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2017.08.028>.
- Murphree, Henry B., Roy H. Dippy, Elizabeth H. Jenney, a Carl C. Pfeiffer. 1961. „Effects in normal man of  $\alpha$ -methyltryptamine and  $\alpha$ -ethyltryptamine". *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2 (6): 722–26. <https://doi.org/10.1002/cpt196126722>.
- Nagai, Fumiko, Ryouichi Nonaka, a Kanako Satoh Hisashi Kamimura. 2007. „The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain". *European Journal of Pharmacology* 559 (2–3): 132–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.075>.
- Nagatomo, Takafumi, Mamunur Rashid, Habib Abul Muntasir, a Tadazumi Komiyama. 2004. „Functions of 5-HT<sub>2A</sub> receptor and its antagonists in the cardiovascular system". *Pharmacology & Therapeutics* 104 (1): 59–81. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2004.08.005>.
- Nichols, David E. 2004. „Hallucinogens". *Pharmacology and Therapeutics* 101 (2): 131–81. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.002>.
- Nichols, David E. 2016. „Psychedelics", č. April: 264–355.
- Nichols, DE, MW Johnson, a CD Nichols. 2017. „Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm". *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 101 (2): 209–19. <https://doi.org/10.1002/cpt.557>.
- Nour, Matthew M, Lisa Evans, David Nutt, a Robin L Carhart-Harris. 2016. „Ego-Dissolution and Psychedelics: Validation of the Ego-Dissolution Inventory (EDI)." *Frontiers in human neuroscience* 10: 269. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00269>.
- Noworyta-Sokołowska, Karolina, Katarzyna Kamińska, Grzegorz Kreiner, Zofia Rogóż, a Krystyna Gołombiowska. 2016. „Neurotoxic Effects of 5-MeO-DIPT: A Psychoactive Tryptamine Derivative in Rats." *Neurotoxicity research* 30 (4): 606–19. <https://doi.org/10.1007/s12640-016-9654-0>.
- Nugteren-van Lonkhuyzen, Johanna J., Antoinette J.H.P. van Riel, Tibor M. Brunt, a Laura Hondebrink. 2015. „Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of new psychoactive substances (NPS): 2C-B, 4-fluoroamphetamine and benzofurans". *Drug and Alcohol Dependence* 157 (prosinec): 18–27. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2015.10.011>.
- Ootsuka, Youichirou, Eugene Nalivaiko, a William W Blessing. 2004. „Spinal 5-HT<sub>2A</sub> receptors regulate cutaneous sympathetic vasomotor outflow in rabbits and rats; relevance for cutaneous vasoconstriction elicited by MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine, “Ecstasy”) and its reversal by clozapine". *Brain Research* 1014 (1–2): 34–44. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.03.058>.
- Osmond, Humphry. 1957. „A review of the clinical effects of psychotomimetic agents". *Annals of the New York Academy of Sciences* 66 (3): 418–34. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x>.

- Ovaska, Hanna, Adie Viljoen, Malgorzata Puchnarewicz, Jenny Button, John Ramsey, David W. Holt, Paul I. Dargan, a David M. Wood. 2008. „First case report of recreational use of 2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine confirmed by toxicological screening". *European Journal of Emergency Medicine* 15 (6): 354–56. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e3282fc765b>.
- Parker, Matthew A., Danuta Marona-Lewicka, Virginia L. Lucaites, David L. Nelson, a David E. Nichols. 1998a. „A Novel (Benzodifuranyl)aminoalkane with Extremely Potent Activity at the 5-HT 2A Receptor". *Journal of Medicinal Chemistry* 41 (26): 5148–49. <https://doi.org/10.1021/jm9803525>.
- . 1998b. „A Novel (Benzodifuranyl)aminoalkane with Extremely Potent Activity at the 5-HT2A Receptor". *Journal of Medicinal Chemistry* 41 (26): 5148–49. <https://doi.org/10.1021/jm9803525>.
- Pazos, A., A. Probst, a J.M. Palacios. 1987. „Serotonin receptors in the human brain—IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors". *Neuroscience* 21 (1): 123–39. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90327-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90327-7).
- Pehek, E.A., H.G. McFarlane, K. Maguschak, B. Price, a C.P. Pluto. 2001. „M100,907, a selective 5-HT2A antagonist, attenuates dopamine release in the rat medial prefrontal cortex". *Brain Research* 888 (1): 51–59. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)03004-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03004-3).
- Rapport, M. M., A. A. Green, a I. H. Page. 1948. „Crystalline Serotonin". *Science* 108 (2804): 329–30. <https://doi.org/10.1126/science.108.2804.329>.
- Rickli, Anna, Simone Kopf, Marius C Hoener, a Matthias E Liechti. 2015. „Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans." *British journal of pharmacology* 172 (13): 3412–25. <https://doi.org/10.1111/bph.13128>.
- Rickli, Anna, Dino Luethi, Julian Reinisch, Danièle Buchy, Marius C. Hoener, a Matthias E. Liechti. 2015. „Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs)". *Neuropharmacology* 99 (prosin): 546–53. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2015.08.034>.
- Rickli, Anna, Olivier D. Moning, Marius C. Hoener, a Matthias E. Liechti. 2016. „Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens". *European Neuropsychopharmacology* 26 (8): 1327–37. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2016.05.001>.
- Rogawski, M A, a G K Aghajanian. 1981. „Serotonin autoreceptors on dorsal raphe neurons: structure-activity relationships of tryptamine analogs". *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1 (10): 1148–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6793698>.
- Roth, B, T Nakaki, D Chuang, a E Costa. 1984. „Aortic recognition sites for serotonin (5HT) are coupled to phospholipase C and modulate phosphatidylinositol turnover". *Neuropharmacology* 23 (10): 1223–25. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(84\)90244-2](https://doi.org/10.1016/0028-3908(84)90244-2).
- Sacks, Justin, M Jordan Ray, Sue Williams, a Michael J Opatowsky. 2012. „Fatal toxic leukoencephalopathy secondary to overdose of a new psychoactive designer drug 2C-E ("Europa")." *Proceedings (Baylor University. Medical Center)* 25 (4): 374–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23077393>.
- Sadzot, B, J M Baraban, R A Glennon, R A Lyon, S Leonhardt, C R Jan, a M Titeler. 1989. „Hallucinogenic drug interactions at human brain 5-HT2 receptors: implications for treating LSD-induced hallucinogenesis." *Psychopharmacology* 98 (4): 495–99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2505289>.
- Saez, Patricio, Yolanda Borges, Ernesto Gonzalez, a Bruce K. Cassels. 1994. „ $\alpha$ -Adrenergic and 5-HT2-serotonergic effects of some  $\beta$ -phenylethylamines on isolated rat thoracic aorta". *General Pharmacology: The Vascular System* 25 (1): 211–16. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(94\)90035-3](https://doi.org/10.1016/0306-3623(94)90035-3).
- Sakaue, M, P Somboonthum, B Nishihara, Y Koyama, H Hashimoto, A Baba, a T Matsuda. 2000. „Postsynaptic 5-hydroxytryptamine(1A) receptor activation increases in vivo dopamine release in rat prefrontal cortex." *British journal of pharmacology* 129 (5): 1028–34. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703139>.

- Sanz, Camila, Enzo Tagliazucchi, Earth Erowid, Fire Erowid, a Enzo Tagliazucchi. 2018. „The Experience Elicited by Hallucinogens Presents the Highest Similarity to Dreaming within a Large Database of Psychoactive Substance Reports." *Frontiers in neuroscience* 12: 7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00007>.
- Shaw, E., a D W Wooley. 1956. „Some serotoninlike activities of lysergic acid diethylamide." *Science (New York, N.Y.)* 124 (3212): 121–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13337360>.
- Sheridan, Janie, a Rachael Butler. 2010. „“They’re legal so they’re safe, right?” What did the legal status of BZP-party pills mean to young people in New Zealand?" *International Journal of Drug Policy* 21 (1): 77–81. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGPO.2009.02.002>.
- Shi, Ju, Michelle Landry, Gonzalo A. Carrasco, George Battaglia, a Nancy A. Muma. 2008. „Sustained treatment with a 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonist causes functional desensitization and reductions in agonist-labeled 5-HT<sub>2A</sub> receptors despite increases in receptor protein levels in rats". *Neuropharmacology* 55 (5): 687–92. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.001>.
- Shulgin, Alexander, a Ann Shulgin. 1991. „Phenethylamines I Have Known And Loved : A Chemical Love Story".
- . 1997. „TiHKAL - Tryptamines i Have Known And Loved : The Chemistry Continues", 804. [https://www.thevespiary.org/rhodium/Rhodium/hive/hiveboard/picproxie\\_docs/000532880-Alexander\\_Shulgin\\_and\\_Ann\\_Shulgin\\_-\\_TiHKAL.pdf](https://www.thevespiary.org/rhodium/Rhodium/hive/hiveboard/picproxie_docs/000532880-Alexander_Shulgin_and_Ann_Shulgin_-_TiHKAL.pdf).
- Sklerov, Jason, Barry Levine, Karla A. Moore, Theodore King, a David Fowler. 2005. „A Fatal Intoxication Following the Ingestion of 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine in an Ayahuasca Preparation\*". *Journal of Analytical Toxicology* 29 (8): 838–41. <https://doi.org/10.1093/jat/29.8.838>.
- Smolinske, Susan C, Rahul Rastogi, a Stephen Schenkel. 2005a. „Foxy methoxy: a new drug of abuse." *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 1 (1): 22–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18072099>.
- . 2005b. „Foxy methoxy: a new drug of abuse." *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 1 (1): 22–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18072099>.
- Soussan, Christophe, Martin Andersson, a Anette Kjellgren. 2018. „The diverse reasons for using Novel Psychoactive Substances - A qualitative study of the users’ own perspectives". *International Journal of Drug Policy* 52 (únor): 71–78. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGPO.2017.11.003>.
- Strassman, Rick J. 1995. „Human psychopharmacology of N,N-dimethyltryptamine". *Behavioural Brain Research* 73 (1–2): 121–24. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00081-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00081-2).
- Studerus, Erich, Alex Gamma, Michael Kometer, a Franz X Vollenweider. 2012. „Prediction of psilocybin response in healthy volunteers." *PloS one* 7 (2): e30800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030800>.
- Studerus, Erich, Michael Kometer, Felix Hasler, a Franz X Vollenweider. 2011. „Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies". *Journal of Psychopharmacology* 25 (11): 1434–52. <https://doi.org/10.1177/0269881110382466>.
- Suzuki, Joji, Michael A. Dekker, Erin S. Valenti, Fabiola A. Arbelo Cruz, Ady M. Correa, Justin L. Poklis, a Alphonse Poklis. 2015. „Toxicities Associated With NBOMe Ingestion—A Novel Class of Potent Hallucinogens: A Review of the Literature". *Psychosomatics* 56 (2): 129–39. <https://doi.org/10.1016/J.PSYM.2014.11.002>.
- Szára, St. 1956. „Dimethyltryptamin: Its metabolism in man; the relation of its psychotic effect to the serotonin metabolism". *Experientia* 12 (11): 441–42. <https://doi.org/10.1007/BF02157378>.
- Täljemark, Jakob, a Björn Axel Johansson. 2012. „Drug-induced acute psychosis in an adolescent first-time user of 4-HO-MET". *European Child & Adolescent Psychiatry* 21 (9): 527–28. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0282-9>.
- Tanaka, Einosuke, Tooru Kamata, Munehiro Katagi, Hitoshi Tsuchihashi, a Katsuya Honda. 2006. „A fatal poisoning with 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine, Foxy". *Forensic Science International* 163 (1–2): 152–54. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2005.11.026>.
- Tarpgaard, Maren, Rikke Mærkedahl, a Karen Buch Lauridsen. 2015. „Fatal intoxication with the new

- designer drug 25C-NBOMe." *Ugeskrift for læger* 177 (35).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324189>.
- Titelcr, M, R A Lyon, a R A Glennon. 1988. „Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT<sub>2</sub> receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens". *Psychopharmacology*. Roč. 94.  
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.670.6663&rep=rep1&type=pdf>.
- Tittarelli, Roberta, Giulio Mannocchi, Flaminia Pantano, a Francesco Romolo. 2015. „Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines". *Current Neuropharmacology* 13 (1): 26–46.  
<https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210222409>.
- Vollenweider, F X, M F Vollenweider-Scherpenhuyzen, A Bähler, H Vogel, a D Hell. 1998. „Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action." *Neuroreport* 9 (17): 3897–3902. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9875725>.
- Wada, Kiyoshi, Masahiko Funada, Toshihiko Matsumoto, a Takuya Shimane. 2013. „Current status of substance abuse and HIV infection in Japan". *Journal of Food and Drug Analysis* 21 (4 SUPPL.): S33–36. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2013.09.030>.
- Wagmann, Lea, Simon D. Brandt, Pierce V. Kavanagh, Hans H. Maurer, a Markus R. Meyer. 2017. „In vitro monoamine oxidase inhibition potential of alpha-methyltryptamine analog new psychoactive substances for assessing possible toxic risks". *Toxicology Letters* 272 (duben): 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.03.007>.
- Wilson, John M., Frank McGeorge, Susan Smolinske, a Robert Meatherall. 2005. „A foxy intoxication". *Forensic Science International* 148 (1): 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2004.04.017>.
- Wood, D M, B Ceronie, a P I Dargan. 2016. „Healthcare professionals are less confident in managing acute toxicity related to the use of new psychoactive substances (NPS) compared with classical recreational drugs." *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 109 (8): 527–29. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv208>.
- Wood, David M., Roumen Sedefov, Andrew Cunningham, a Paul I. Dargan. 2015. „Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOMe drugs". *Clinical Toxicology* 53 (2): 85–92. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1004179>.
- Wood, David M, Jemma J Looker, M B Bs, Loua Shaikh, M B Chb, Jenny Button, Malgorzata Puchnarewicz, et al. 2009. „Delayed Onset of Seizures and Toxicity Associated with Recreational Use of Bromo-dragonFLY". *Toxicology Observations* 226 JOURNAL OF MEDICAL TOXICOLOGY I VOLUME. Roč. 5.  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550403/pdf/13181\\_2009\\_Article\\_BF03178273.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550403/pdf/13181_2009_Article_BF03178273.pdf).
- Young, Simon N., a Marco Leyton. 2002. „The role of serotonin in human mood and social interaction". *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 71 (4): 857–65. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00670-0](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00670-0).
- Zuba, Dariusz, Karolina Sekuła, a Agnieszka Buczek. 2013. „25C-NBOMe - New potent hallucinogenic substance identified on the drug market". *Forensic Science International* 227 (1–3): 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.08.027>.

## 7.1 Internetové zdroje

Global Drug Survey. Drug Survey 2017 [online]. 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: [https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/themes/globaldrugsurvey/results/GDS2017\\_key-findings-report\\_final.pdf](https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/themes/globaldrugsurvey/results/GDS2017_key-findings-report_final.pdf)



EUR-Lex. Přístup k právu Evropské unie. Dokument 32005D0387 [online]. 2005 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005D0387&from=EN>.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Evropská zpráva o drogách 2017: Trendy a vývoj [online]. 2017 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001CSN.pdf>

Psychonautwiki. 25C-NBOMe [online]. 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: <https://psychonautwiki.org/wiki/25I-NBOMe>

Psychonautwiki. 25I-NBOMe [online]. 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: <https://psychonautwiki.org/wiki/25I-NBOMe>

Psychonautwiki. Benzofuran [online]. 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: <https://psychonautwiki.org/wiki/Benzofuran>

Psychonautwiki. Bromo-DragonFly [online]. 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: <https://psychonautwiki.org/wiki/Bromo-DragonFly>

Psychonautwiki. DOB [online]. 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: <https://psychonautwiki.org/wiki/DOB>

Psychonautwiki. DOC [online]. 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: <https://psychonautwiki.org/wiki/DOC>

Psychonautwiki. DOI [online]. 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: <https://psychonautwiki.org/wiki/DOI>

Psychonautwiki. DOx [online]. 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: <https://psychonautwiki.org/wiki/DOx>

Obr. 7.: Erowid. Plodnice *psilocybe cubensis*. Erowid.org 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: [https://erowid.org/plants/show\\_image.php?i=mushrooms/psilocybe\\_cubensis\\_mushroom\\_\\_i2014e0355\\_disp.jpg](https://erowid.org/plants/show_image.php?i=mushrooms/psilocybe_cubensis_mushroom__i2014e0355_disp.jpg)

Obr. 8.: Erowid. AMT a 5-MeO-DiPT v práškové formě. Erowid.org 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: [https://erowid.org/chemicals/show\\_image.php?i=amt/amt\\_5meodipt\\_powder\\_\\_i2004e0661\\_disp.jpg](https://erowid.org/chemicals/show_image.php?i=amt/amt_5meodipt_powder__i2004e0661_disp.jpg)

Obr. 12.: Erowid. tzv. blottery napuštěné 25I-NBOMe. Erowid.org 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: [https://erowid.org/chemicals/show\\_image.php?i=2ci\\_nbome/25i-nbome\\_blotter\\_\\_i2013e0047\\_disp.jpg](https://erowid.org/chemicals/show_image.php?i=2ci_nbome/25i-nbome_blotter__i2013e0047_disp.jpg)

Obr. 13.: Erowid. tzv. blottery napuštěné DOB. Erowid.org 2018 [cit. 2018-12-20]. Dostupné z: [https://erowid.org/chemicals/show\\_image.php?i=dob/dob\\_blotter\\_\\_i2005e1421\\_disp.jpg](https://erowid.org/chemicals/show_image.php?i=dob/dob_blotter__i2005e1421_disp.jpg)